

Über Geissospermin
Die Konstitution von Pereirin

Max Koll



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555221_0097

ÜBER GEISSOSPERMIN.
DIE KONSTITUTION VON PEREIRIN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

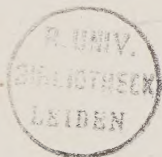
der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München



vorgelegt

von

Max Koll

aus

München

Mai 1959

Berichterstatter: 1. Prof. Dr. A. Bertho
2. Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 24. JUNI 1959

Meinen lieben Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. A. Bertho

im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit von Juni 1955 bis April 1958 durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. A. Bertho, möchte ich an dieser Stelle für sein reges Interesse an meiner Arbeit sowie für seine stete Hilfe und grosszügige Förderung meinen Dank aussprechen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>Einleitung und Problemstellung</u>	1
<u>Theoretischer Teil</u>	2
I. Die Ergebnisse der vorangegangenen Untersuchungen	2
II. Über Geissospermin	3
a) Verbesserung der Darstellungsmethode für Geissospermin und die Isolierung von Diacetylpereirin	3
b) Aus der Literatur bekannte funktionelle Gruppen im Geissospermin	4
c) Die Hydrolyse von Geissospermin mit verdünnter Salzsäure	5
1. Identifizierung der Spaltbase I als Pereirin	5
2. Spaltbase II	6
III. Zur Konstitution des Pereirins	8
a) Spektralanalytische und analytische Befunde bei Pereirin	8
b) Spektralanalytische, analytische und chemische Befunde bei den Acylderivaten des Pereirins	10
c) Monoquartäre Verbindungen des Pereirins	11
d) Das Verhalten der Hydroxylgruppe im Pereirin	12
e) Reduktive Spaltung des Pereirins und seines Diacetates mit Zinkstaub	15
f) Schlussfolgerungen	16
<u>Experimenteller Teil</u>	18
1) Aufarbeitung des Rindenextraktes	18
2) Chromatographische Trennung der Geissospermin-Mutterlaugen ...	20
3) Acetylierung der Geissospermin-Mutterlaugen	21
a) 1. Umsetzung	21
b) 2. Umsetzung	22
c) 3. Umsetzung	23
4) Spaltung des Geissospermins mit 2n Salzsäure in der Kälte	24
5) Spezielle Analysenergebnisse bei Pereirin	26
6) Quartäre Derivate des Pereirins	27
7) Selendioxyd-Oxydation des Diacetylpereirins	28
8) Katalytische Hydrierung des Diacetylpereirins	28
9) Dehydrierung des Diacetylpereirins mit Palladium-Tierkohle	29
10) Wasserabspaltung aus Pereirin. Anhydropereirin	29

11) Oppenauer-Oxydation von Pereirin	31
12) Oxydation von Pereirin mit dem Pyridin-Chromsäureanhydrid- komplex	32
13) Zinkstaubdestillation des Diacetylpereirins	33
14) Zinkstaubdestillation von Pereirin	37
15) Kalischmelze von Diacetylpereirin	38
16) Selendehydrierungen von Diacetylpereirin und Pereirin	39
a) 1. Umsetzung	39
b) 2. Umsetzung	40
c) 3. Umsetzung	41
d) 4. Umsetzung	42

Einleitung und Problemstellung

In der brasilianischen Volksmedizin diente ein aus der Pereiro-Rinde, der Rinde einer Apocynaceenart (*Geissospermum vellosii*), gewonnener amorpher Extraktstoff seit altersher als Fiebermittel.

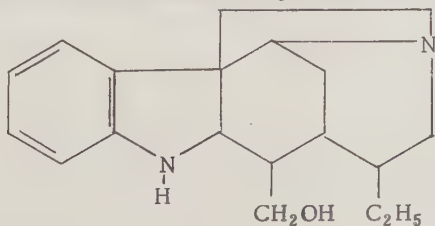
Bereits in der Mitte des letzten Jahrhunderts erkannten B. GOOS¹⁾ und PIETRO-PERETTI²⁾, dass es sich hierbei um ein Pflanzenbasengemisch handelt.

Mit der Isolierung einer kristallisierten Base, des Geissospermins durch O. HESSE³⁾, setzte bereits 1877 die systematische Untersuchung der Pereiro-Alkaloide ein. Ungeachtet wiederholter Bemühungen^{4, 5, 6)} konnten hinsichtlich der Strukturermittlung des Geissospermins bisher lediglich Teilerfolge erzielt werden^{5, 6)}, nämlich die Erkenntnis, dass das C_{40} -Molekül des Geissospermins in zwei annähernd gleichgrosse Bruchstücke zerlegt werden kann, von denen eines von der Zusammensetzung $C_{19}H_{26}N_2O$ Dihydroindolcharakter besitzt, während das andere bisher unbekannte voraussichtlich Indolcharakter haben musste⁷⁾.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit die bisherigen Ergebnisse nachzuprüfen. Das musste in erster Linie die Spaltung des Geissospermins und die konstitutionelle Untersuchung der beiden Spaltstücke betreffen. Dank verbesserter Arbeitsweisen und der Erkenntnis, dass eines der Spaltstücke amphoteren Charakter besitzt, konnten erstmals die durch Hydrolyse entstandenen Bruchstücke sauber getrennt und charakterisiert werden. Da es sich nach wenigen Vorversuchen gezeigt hatte, dass bei der Konstitutionsaufklärung beider Spaltprodukte mit umfangreichen Untersuchungen zu rechnen war, teilten Herr M. J. FEROSIE^{8, 9)} und ich^{8, 10)} diese Aufgabe. J. FEROSIE übernahm die Aufklärung der Struktur des amphoteren Bruchstückes, während es mir zuteil wurde, die basische Komponente von Dihydroindolcharakter, die auch als genuines Alkaloid vorliegt, zu untersuchen.

Deren reduktive Aufspaltung mit Zinkstaub lieferte Anhaltspunkte dafür, dass es sich um ein Alkaloid der Indolgruppe handelt. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache wurden die weiteren Untersuchungen durch einschlägige Abbau-, Dehydrierungs- und Hydrierungsreaktionen durchgeführt, die in UV- und IR-spektroskopischen Messungen eine wertvolle Ergänzung fanden.

Die konsequente Auslegung aller experimentellen Ergebnisse führte für das basische Bruchstück des Geissospermins zu folgendem Formelvorschlag:



Theoretischer Teil

I. Die Ergebnisse der vorangegangenen Untersuchungen

Unter Pereiro-Rinde (Pao Pereiro, Pau Pereira) versteht man die Rinde der brasilianischen Apocynaceenart: *Geissospermum vellosii*. Ein aus ihr gewonnener amorpher Extraktstoff war schon sehr frühzeitig als Rohalkaloid-Gemisch erkannt worden^{1, 2)}.

Die ersten Versuche zur Isolierung dieser Pereiro-Alkaloide unternahm O. HESSE³⁾. In etwa die gleiche Zeit fallen auch die Untersuchungen von E. CZERNIEWSKI¹¹⁾, der sich auch mit den physiologischen Wirkungen der Alkaloide befasste. Weitere Beiträge in dieser Hinsicht lieferte RAYMOND-HAMET¹²⁾. Nach HESSES Angaben wurde das kristallisierte Alkaloid Geissospermin in der Literatur als $C_{19}H_{24}N_2O_2 + H_2O$ geführt. Diese Formel wurde von A. BERTHO und G. v. SCHUCKMANN⁴⁾ berichtigt, die dem Geissospermin die Formel $C_{40}H_{48}N_4O_3$ mit 2 bzw. $1\frac{1}{2} H_2O$ zuerteilten. Die später diskutierte Formel $C_{40}H_{50}N_4O_3$ ^{5, 6)} muss ausser Betracht bleiben, weil sich Geissospermin durch Hydrolyse mit 2n Salzsäure in zwei wohldefinierte Spaltstücke verschiedener Molekülgrösse $C_{19}H_{26}N_2O$ und $C_{21}H_{24}N_2O_3$ zerlegen lässt.^{8, 10)}

Die in früheren Arbeiten^{5, 6)} angegebenen Spaltstücke mit den Summenformeln $C_{20}H_{26}N_2O_2$, sind wohl damit zu erklären, dass den Bearbeitern immer ein Gemisch der in Wirklichkeit ungleichen Bruchstücke vorgelegen haben muss. Der für die Trennung wesentliche amphotere Charakter des C_{21} -Spaltstückes war nicht erkannt worden. In einer neueren Arbeit werden von amerikanischer Seite¹³⁾ bei der Spaltung des Geissospermins mit konz. Salzsäure drei Bruchstücke beschrieben, von denen zwei mit unseren Spaltbasen identisch sein dürften.

In sehr geringer Menge konnte HESSE aus den Geissosperminmutterlaugen das amorphe Pereirin isolieren, dem er lediglich auf Grund einer unvollständigen Analyse eines Chlorplatinats die Formel $C_{19}H_{24}N_2O$ zuschrieb. A. BERTHO und F. MOOG⁵⁾ ersetzten diese Formel durch $C_{20}H_{26}N_2O + \frac{1}{2} H_2O$, hatten jedoch dabei ebenfalls keine kristallisierte Verbindung in Händen.

Die Bezeichnung Pereirin wird jetzt für das zweite Hauptalkaloid der Rinde benützt, das J. FEROSIE^{8, 9)} zum erstenmal in kristalliner Form erhalten konnte und dem die Summenformel $C_{19}H_{26}N_2O$ zuzuschreiben ist.

Aus der Menge des erhaltenen Diacetylpereirins kann geschlossen werden, dass das Alkaloid in etwa halb so grosser Menge wie Geissospermin im Rohextrakt vorhanden ist⁸⁾. Ob das neue Alkaloid in der Hauptsache mit dem HESSEschen Pereirin identisch ist, lässt sich nicht entscheiden.

Das von O. BEJAR, R. GOUTAREL, M.-M. JANOT und A. LeHIR¹⁴⁾ erstmals beschriebene und in seiner Konstitution aufgeklärte Nebenalkaloid Flavopereirin $C_{17}H_{14}N_2$ wurde von den amerikanischen Autoren ebenfalls aufgefunden. Die von A. HUGHES und H. RAPAPORT¹⁵⁾ durchgeführte Konstitutionsermittlung erzielte Ergebnisse, die mit jenen der französischen Veröffentlichung völlig übereinstimmen.

Zwei weitere Alkaloide wurden in Form ihrer Acylderivate bei der Acetylierung des Extraktes neben Diacetylpereirin gefasst⁸⁾. Dem Diacetylderivat $C_{23}H_{26}N_2O_4$ (Schmp. 277°) und dem Monoacetylderivat $C_{40}H_{48}N_4O_2$ (Schmp. 282°) liegen demnach Basen der Zusammensetzung $C_{19}H_{22}N_2O_2$ und $C_{38}H_{46}N_4O$ zu Grunde, die allerdings noch nicht als freie Basen isoliert worden sind.

Über ein weiteres Geissospermum-Alkaloid wird im nachfolgenden berichtet (S. 14).

Die amerikanischen Autoren beschreiben neben den bereits erwähnten Pflanzenbasen - Pereirin, Flavopereirin-Alkaloide der Zusammensetzung $C_{20}H_{24}N_2$ (Schmp. 163-165°) und $C_{39}H_{46}N_4O$ (Schmp. 133-135°) sowie ein orangefarbenes Alkaloid vom Schmp. 237-238°.

Das in früheren Arbeiten beschriebene Alkaloid Vellosin $C_{23}H_{28}N_2O_4$, das von FREUND und FAUVET¹⁶⁾ isoliert wurde, und dessen Herkunft aus Geissospermum vellosii zweifelhaft scheint, konnte dagegen nie beobachtet werden.

II. Über Geissospermin

a) Verbesserung der Darstellungsmethode für Geissospermin und die Isolierung von Diacetylpereirin.

Die Gewinnung des kristallisierten Geissospermins war Beginn und Voraussetzung für Versuche die der Konstitutionsermittlung dieses Alkaloids diene. Die von A. BERTHO und F. MOOG⁵⁾ angegebene Isolierungsmethode wurde dahingehend abgeändert, dass das Extrahieren der Rohbasen mit 2n Essigsäure durch eine Behandlung mit einer Lösung von Weinsäure in wässrigem Aceton ersetzt wurde, weil nämlich dieses Lösungsmittel — im Gegensatz zum früher verwendeten — harzartige Verunreinigungen, die dieses Alkaloid einschliessen, zu lösen vermag. So gelang es, die Ausbeute an Geissospermin von 0.2 bis 0.25% auf 0.4% der trockenen Rinde zu verbessern.

Das Alkaloid Pereirin, das sich bei der Petrolätherextraktion des Bleihydroxyd-Alkaloid-Gemisches in den Geissospermin-Mutterlaugen befindet, wird durch

Acetylierung der Geissospermin-Mutterlaugenrückstände in Form des Diacetyl-derivates in wechselnden Ausbeuten, neben Geissospermin, mit Hilfe der Säulen-chromatographie erfasst.

Den Beweis, dass jene Base noch nicht quantitativ aus der Bleihydroxydfällung mit Petroläther eluiert war, erbrachte die Acetylierung eines weiteren Rohbasen-gemisches — erhalten durch anschliessende Ätherextraktionen von Bleihydroxyd-fällungen — die ebenfalls Diacetylpereirin lieferte. Die chromatographische Tren-nung und Reinigung an der Säule erbrachte in den Endfraktionen ein neues kristal-lisiertes Diacetylderivat in sehr geringer Ausbeute von der Summenformel $C_{23}H_{26}N_2O_4$, das keinerlei Farbreaktion mit konz. Salpetersäure zeigte. Die zu Grunde liegende Base der Zusammensetzung $C_{19}H_{22}N_2O_2$ liegt noch nicht vor. Bei Anwendung der chromatographischen Trennung des Rohalkaloidgemisches an der Aluminiumoxydsäule konnte die Ausbeute an Geissospermin noch etwas ge-steigert werden. Sie betrug 0.43% der Rinde. Durch Acetylierung der Geissosper-min-freien Eluatrückstände wurde weiterhin Diacetylpereirin in einer Gesamtaus-beute von 0.24% der Rinde gewonnen, wobei berücksichtigt ist, dass die Acety-lierung nur zu maximal 70% verläuft.

b) Aus der Literatur bekannte funktionelle Gruppen im Geissospermin.

Nach A. BERTHO und G.v. SCHUCKMANN⁴⁾ wurden bei der Methoxylbestim-mung an der freien Base Werte erhalten, die mehr als einem Methoxyl entspra-chen. Die darauf folgende Methylimid-Bestimmung lieferte soviel Restbetrag an Methyl, dass insgesamt zwei Methyle aufgefunden wurden. Letztere Autoren deu-teten dies Verhalten auf das Vorhandensein einer labilen N-Methylgruppe, weil im Dijodmethylat, wo diese Gruppe durch Anlagerung von Methyljodid quaternär geworden war, genaue Werte für ein Methoxyl gefunden wurden, während die Me-thylimid-Gruppenbestimmung hier Werte ergab, die zwischen zwei und drei N-Methylen lagen.

Von den 4 Stickstoffatomen wurden 2 als basisch und tertiär erkannt (Bildung von neutralen Salzen mit 1 Mol zweibasischer Säuren; mit Methyljodid Übergang in ein Dijodmethylat). Es wurde demnach angenommen, dass eines der beiden tertiären Stickstoffatome eine labile Methylgruppe trägt, während das andere methyfrei ist.

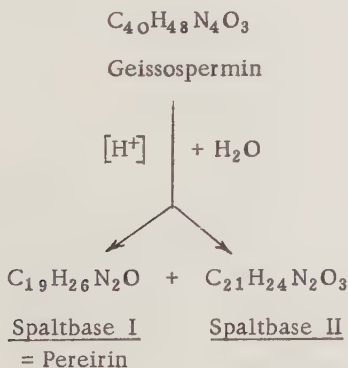
A. BERTHO und H. F. SARX⁶⁾ fanden nach der Zerewitinoff-Methode für wasser-freies Geissospermin annähernd zwei acide Wasserstoffatome, während aber Acy-lierungsversuche ergebnislos verliefen.

c) Die Hydrolyse von Geissospermin mit verdünnter Salzsäure.

Pereirin ist als freie Base nur schwer zu isolieren, während die Diacetylverbindung kristallisationsfreudig und leicht fassbar ist. Daher wurden zur Gewinnung von Pereirin die eingeeengten Mutterlaugen des Geissospermins nach Abtrennen des letzteren mit Essigsäureanhydrid in Pyridin acetyliert und auf Diacetylpereirin aufgearbeitet. Bei einigen dieser Versuche wurden Basengemische eingesetzt, die aus Ansätzen stammten, die im Zuge der Aufarbeitung mit 2n Salzsäure behandelt worden waren⁸⁾. Bei diesen Ansätzen fiel eine ungewöhnlich hohe Ausbeute an Diacetylpereirin auf, während gleichzeitig die Geissosperminausbeute äusserst mangelhaft war. Dies legte den Schluss nahe, dass möglicherweise aus Geissospermin unter Einwirkung von Salzsäure Pereirin entstehen könnte^{8,10)}.

1. Identifizierung der Spaltbase I als Pereirin.

Diese Annahme fand darin ihre Bestätigung, dass nach der Hydrolyse von Geissospermin durch kalte 2n Salzsäure zwei definierte Spaltstücke von Geissospermin isoliert werden konnten: ^{8,10)}



HNO ₃ -Reaktion:	pos.	neg.
FeCl ₃ -Reaktion:	pos.	neg.
(in methanolischer Lsg.)		

Spaltbase I mit der Summenformel C₁₉H₂₆N₂O fällt rein weiss, aber amorph an. Sie war in Form des kristallisierten Hydrochlorids C₁₉H₂₆N₂O · 2 HCl von J. FEROSIE kurz vorher bei der Spaltung von Geissospermin mit alkoholischer Salzsäure in der Hitze isoliert worden. Dieses Hydrochlorid dürfte weitgehend dem (unreinen?) Hydrochlorid der Spaltbase B von BERTHO und SARX (loc. cit. 6 S. 34) entsprechen.

Zur Feststellung, ob diese Spaltbase I für die hohe Diacetatausbeute bei der Salzsäureaufarbeitung des Rohextraktes verantwortlich war, wurde sie acetyliert. Man konnte in guter Ausbeute das schon bekannte Diacetylpereirin vom Schmp. 195° fassen.

Nun erhob sich die Frage, ob Pereirin überhaupt ein genuines Alkaloid oder ob es ein Sekundärprodukt darstellt. Die Antwort darauf gab die Tatsache, dass Geissospermin unter den Bedingungen der Aufarbeitung bei Verwendung verdünnter Essigsäure respektive Weinsäure nicht gespalten wird und Diacetylpereirin auch aus Rohbasen erhalten werden kann. Weiterhin lässt es sich in Originalextrakten papierchromatographisch nachweisen (Rf-Wert 0.62 in Lsgm. C¹⁰).

Pereirin ist identisch mit der Spaltbase I des genuinen Alkaloids Geissospermin.

Es besteht durchaus die Möglichkeit, dass die Pflanze das Alkaloid Geissospermin aus den beiden Bruchstücken Pereirin (= Spaltbase I) und Spaltbase II aufbaut, wenngleich bis jetzt Spaltbase II oder eine ähnliche Verbindung noch nicht aus dem Rindenmaterial isoliert werden konnte. Andererseits könnte jedoch ein Spaltungsvorgang in der Pflanze für die Anwesenheit des Pereirins verantwortlich zu machen sein.

Die Besprechung des Pereirins erfolgt in einem späteren Abschnitt.

2. Spaltbase II

Spaltbase II mit der Summenformel C₂₁H₂₄N₂O₃ enthält auf Grund der Analyse die im Geissospermin vorhandene Methoxylgruppe und verhält sich amphoter. Sie löst sich sowohl in Laugen als auch in Säuren und konnte von mir durch Umkristallisieren aus Aceton in schönen weissen Kristallen vom Zersetzungspunkt 197° erhalten werden. Als sie sich bei der Aufarbeitung in der natronalkalischen Lösung befand, begann ihre Ausflockung durch vorsichtigen Säurezusatz erst beim Neutralpunkt. Die kristalline Substanz geht weder in bikarbonat- noch in sodaalkalischem Milieu in Lösung.

Die für ihre Alkalilöslichkeit verantwortliche saure Gruppe, welche im Molekül vorliegt und in Geissospermin selbst nicht vorhanden war, kann erst durch Hydrolyse mit Salzsäure entstanden sein.

Die im IR-Spektrum des Geissospermins^{8,10)} vorhandene Carbonylbande bei 1734 cm⁻¹, scheint ihrer Lage nach von einer Estergruppierung herzurühren, dies umso mehr, als sich auch bei 1227 cm⁻¹ eine Bande findet, die normalerweise der C-O-Valenzschwingung der Estergruppe zugeordnet wird.

Nach der Spaltung erscheint jene im IR-Spektrum der Spaltbase II ^{8,10)} als breite bei 1650 cm^{-1} liegende Bande, eine Lage, die zu einer Carbonamidstruktur passen würde, die aber auf Grund rein chemischer Befunde ausser Betracht bleiben muss. Wenn in der Literatur — einige speziell gelagerte Fälle bilden eine Ausnahme ¹⁷⁾ — selbst für aromatische Säuren eine Absorption von stets oberhalb 1680 cm^{-1} angegeben ist, so dürfte es sich im obigen Falle trotzdem um die Carbonylabsorption einer Carbonsäure handeln. Eine phenolische OH-Gruppe, die ebenfalls dem sauren Charakter der Spaltbase II gerecht würde, kann an Hand des Spektrums nicht angenommen werden.

Die in Spaltbase II bei 3320 cm^{-1} liegende Absorptionsbande dürfte der NH-Valenzschwingung eines Indolstickstoffs entsprechen. Die OH-Schwingung (aus COOH) tritt, wie Beispiele in der Literatur zeigen, im KBr-Pressling nicht unbedingt in Erscheinung.

Das UV-Spektrum von Spaltbase II ^{8,10)} in Äthanol zeigt zwei Maxima bei $225\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 4.60$) und $267.5\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 4.18$) sowie eine kleine Schulter bei $290\text{ m}\mu$. Sein Minimum liegt bei $245\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 3.97$). Im Vergleich mit UV-Spektren von Indolen und Indolalkaloiden besteht völlige Übereinstimmung hinsichtlich des ersten Maximums bei $225\text{ m}\mu$. Das sonst in der Gegend bei ca. $280\text{ m}\mu$ liegende zweite Maximum ist nach etwas kürzeren Wellenlängen verschoben. Man dürfte jedoch nicht fehlgehen in der Annahme, dass die im Molekül vorhandene Methoxylgruppe nicht den Benzolkern substituiert, da dann statt des gefundenen hypsochromen ein bathochromer Effekt auftreten sollte.

Die Verknüpfung von Spaltbase II mit Pereirin zum Geissospermin scheint in Form einer Esterbindung zu erfolgen. Mit dieser Annahme fände auch die dritte Sauerstofffunktion im Geissospermin ihre Deutung. Schwer zu verstehen ist allerdings, dass Geissospermin überraschend widerstandsfähig gegenüber Alkalien ist, ein Befund der eher für eine Carbonamidverknüpfung sprechen würde.

III. Zur Konstitution des Pereirins

a) Spektralanalytische und analytische Befunde bei Pereirin.

Das Alkaloid Pereirin $C_{19}H_{26}N_2O$ stellt eine starke Base (pK_a 8.30) dar^{+) . In Übereinstimmung mit der Strychninreihe wird der Stickstoff der stärker basischen Gruppe mit N_b bezeichnet. Die Base bildet mit Mineralsäuren zweibasische Salze; so konnte z.B. Pereirindihydrochlorid $C_{19}H_{26}N_2O \cdot 2HCl$ bei der Spaltung des Geissospermins mit alkoholischer Salzsäure in der Hitze zum ersten Male gewonnen werden⁹⁾. Die aus der Hydrolyse mit 2n Salzsäure gewinnbare freie Base stellt einen amorphen Körper von bitterem Geschmack dar (Schmp. 78-80°), der nach Hochvakuumdestillation im geeigneten Lösungsmittelgemisch erstmals von J. FEROSIE^{8, 9)} kristallisiert erhalten worden war $C_{19}H_{26}N_2O \cdot H_2O$ (Schmp. 98-100°).}

Die freie Base gibt oxydative Farbreaktionen, z.B. orange Färbung mit konz. Salpetersäure bzw. mit Cer-IV-sulfat und blaue Färbung mit Eisen-III-chlorid in methanolischer Lösung, wie sie bei vielen Dihydroindolalkaloiden beobachtet werden, z.B. bei AJMALIN¹⁸⁾, Desacetylstrychnospermin¹⁹⁾ u.s.w. Die Tryptophanreaktion nach Adamkiewicz-Hopkins-Cole führt unter Zusatz von Kupfer-II-Chlorid zu einer Blauviolettffärbung.

Die UV-Absorptionsspektren des Pereirins⁸⁾ und der monoquartären Derivate der Base wie Jodmethylat, Chlormethylat und Methylenchloridverbindung stimmen überein. Es treten jeweils zwei Maxima bei 245 und 300 m μ ($\log \epsilon = 3.95$ bzw. 3.50) und zwei Minima bei 222.5 und 270 m μ ($\log \epsilon = 3.45$ bzw. 2.74) auf, eine Absorption die einem Indolin entspricht. So zeigt z.B. das Alkaloid Desacetylspermostrychnin¹⁹⁾ aus Strychnos psilosperma im Wellenlängenbereich von 220 bis 320 m μ zwei Maxima bei 245 und 300 m μ ($\log \epsilon = 3.92$ bzw. 3.51).

Das IR-Spektrum des Pereirins⁸⁾ zeigt eine breitbandige Absorption im Bereich von 3460 cm^{-1} und 3380 cm^{-1} an, die der OH- bzw. NH-Valenzschwingung zuzuordnen sein dürfte, während die Banden bei 1610 cm^{-1} und 745 cm^{-1} einen ortho-disubstituierten Benzolkern belegen. Für die Verknüpfung von N_a mit dem Benzolkern spricht auch die Tatsache, dass N-Methyl-pereiriniumsalze, in denen N_b quaternisiert ist, die Reaktionen und optischen Eigenschaften der Stammbase aufweisen, soweit sie sich auf die besonderen Eigenschaften des aromatischen Kerns beziehen.

+) Die angegebenen pK_a -Werte stellen nur relative und keine absoluten Werte dar. Siehe Ausführung im experimentellen Teil (S. 26).

Bei der Bestimmung nach ZEREWITINOFF werden für das kristalline Pereirin $C_{19}H_{26}N_2O \cdot H_2O$ drei aktive Wasserstoff-Atome gefunden. Zwei der beiden H-Atome gehören offensichtlich einer NH- und einer OH-Gruppe an, so dass nur ein Stickstoff und zwar N_b tertiär sein kann; ein eindeutiger Beweis dafür wird weiter unten ausgeführt.

Die Analysen der funktionellen Gruppen demonstrierten für Pereirin nach Kuhn-Roth ca. $1\frac{1}{2}$ C-Methylgruppen und die Abwesenheit von Methoxyl und wahrscheinlich auch von N-Methyl. Folgende Tabelle zeigt sowohl die in der Literatur beschriebenen abnorm hohen N-Methyl-Leerwerte bei Indolalkaloiden, die nach der Bestimmungsmethode von Herzig-Meyer erhalten wurden und denen keine Realität zukommt, als auch die in der Geissospermum-Reihe ermittelten Analysenbefunde:

	% CH_3 an N gebunden	% CH_3 an C gebunden	akt. H
Geissospermin ⁴⁾	Ber.: 2.25 Gef.: 1.72; 0.92; 0.0	--- ---	2
Geissospermin- dijodmethylat ⁴⁾	Ber.: 4.72 Gef.: 4.04; 3.50; 3.52; 4.17	--- ---	---
Pereirin $\cdot H_2O$	Ber.: 4.75 Gef.: 1.54	4.75 7.09	3
Diacetylpereirin ⁸⁾	Ber.: 3.93 Gef.: 0.54 3.27 ⁺⁾	--- ---	---
Anhydropereirin ⁸⁾	Ber.: 5.36 Gef.: 3.02	5.36 4.42	0
N-Acetylpereirin	Ber.: --- Gef.: ---	8.83 7.84	---
Chanodihydro- desoxyyohimbol ²⁰⁾	Ber.: 0 Gef.: 2.18		
Yohimbol ²⁰⁾	Ber.: 0 Gef.: 3.04		
Quebrachamin ²⁰⁾	Ber.: 0 Gef.: 4.45		
Quinamin ²¹⁾	Ber.: 0 Gef.: 1.63		
Norfluorocurin ²²⁾	Ber.: 0 Gef.: 1.84		

⁺⁾ Dem früher ermittelten Wert ⁸⁾ muss ein Analysenfehler zu Grunde liegen.

Auch das IR-Spektrum gibt keinerlei Hinweise für das Vorliegen einer NCH_3 -Gruppe. So tritt z.B. weder eine besonders tiefe CH-Valenz dieser Methylgruppe bei ca. 2780 cm^{-1} noch bei 1430 cm^{-1} in Erscheinung, die die zu gering erhaltenen Analysenwerte nach Herzig-Meyer stützen könnten.

Die Base enthält keine Doppelbindung wegen des Widerstands gegen milde katalytische Hydrierung.

b) Spektralanalytische, analytische und chemische Befunde bei den Acylderivaten des Pereirins.

Pereirin bildet Mono- und Diacylderivate, von denen das besonders typische Diacetylderivat, sowie ein Monoacetyl- und ein Mono-p-Nitrobenzoyl-Derivat gewonnen wurden.

Auskunft über die Bindungsart der Acetylgruppen im Diacetylderivat gibt das IR-Spektrum⁸⁾. Die bei 1730 cm^{-1} liegende Carbonylvalenzschwingung dürfte ihrer Lage nach einer Estercarbonylbande (O-Acetyl) entsprechen, nachdem im Spektrum weiterhin die charakteristische C-O-Valenzschwingung bei 1245 cm^{-1} deutlich zu erkennen ist. Die zweite Carbonylbande muss auf Grund ihrer Lage bei 1660 cm^{-1} der Amid-I-Bande (N-Acetyl) zugeordnet werden. Die Banden bei 1600 cm^{-1} und 750 cm^{-1} belegen wiederum den im Molekül vorhandenen ortho-disubstituierten Benzolkern.

Die beiden Monoacylpereirine zeigen je eine Bande bei 1656 und 1654 cm^{-1} , so dass bei ihnen lediglich die Iminogruppe des Pereirins acetyliert ist bzw. den p-Nitrobenzoylrest trägt. Die OH-Gruppe liegt beidemal unverändert vor.

Die bei Diacetyl- und Monoacetylpereirin durchgeführten Titrationen zeigen, dass sie etwas schwächere Basen als Pereirin darstellen (Diacetylpereirin, $\text{pK}_a = 7.35$; Monoacetylpereirin, $\text{pK}_a = 7.80$).

Ein weiterer Beweis, dass N_a im Pereirin sekundär sein muss, ergab sich beim Vergleich des UV-Spektrums der freien Base mit den UV-Spektren der Acylderivate des Pereirins⁸⁾. Deren Chromophor ist praktisch identisch mit jenem des Strychnins²³⁾, Spermostrychnins¹⁹⁾ und Diabolins²⁴⁾ usw., so dass angenommen werden kann, dass auch in den Acylderivaten des Pereirins dieses Strukturelement vorliegen muss. In sämtlichen Acylderivaten ist also die Gruppe $\text{N}_a \cdot \text{COR}$ enthalten. Eine gewisse Bestätigung findet diese Annahme dadurch, dass die bei der freien Base ermittelten Farbreaktionen bei den Acylderivaten fehlen (vgl. Ajmalin).

Bei Umsetzungen des Pereirindiacetates wurde mehrfach das schon an anderer Stelle aufgefundene aber zunächst als solches noch nicht einwandfrei erkannte, Pereirin-Monoacetat⁸⁾ erhalten. So z.B. bei der katalytischen Hydrierung, bei der versuchten Selendioxyd-Oxydation in wässrigem Medium, letztlich bei der Dehydrierung mit Palladium-Tierkohle bei 300°C .

Die Analyse nach Kuhn-Roth zeigt für das Monoacetylpereirin 2 C-Methylgruppen an, so dass der Analysenbefund für Pereirin, der etwa $1\frac{1}{2}$ C-Methylgruppen ergab, eine Stütze erhält für die Annahme, dass im genuinen Alkaloid nur eine C-Methylgruppe vorhanden ist.

Das UV-Spektrum des Monoacetates enthält den schon beim Diacetat beobachteten Chromophor, in Übereinstimmung damit, dass nicht mehr die OH-Gruppe, sondern nur noch N_a acetyliert ist.

Im IR-Spektrum (KBr-Pressling) der Verbindung ist wiegesagt lediglich eine intensive Carbonylgruppe wahrzunehmen und zwar bei 1656 cm^{-1} (Carbonamidbande I). Die beim Diacetat in der OH-NH-Region fehlende Absorption tritt hier wieder mit einer bei 3200 cm^{-1} liegenden Bande in Erscheinung, die demnach der OH-Gruppe zuzuordnen wäre.

Die saure Hydrolyse der Acylderivate liefert in jedem Fall die freie aber amorphe Base, die bei erneuter Acetylierung das Pereirin-Diacetat ergibt.

Bei der $LiAlH_4$ -Reduktion des Diacetylpereirins²⁵⁾ konnte von A. BERTHO eine weisse kristalline Base vom Schmp. 181° und der Zusammensetzung $C_{21}H_{30}N_2O$ isoliert werden. Mit konz. Salpetersäure gibt diese Verbindung eine intensive Rotfärbung, wie sie für alkylierte Aniline mit freier p-Stellung typisch ist¹⁸⁾. Allem Anschein nach wurde bei der Reduktion die O-Acetylgruppe abgespalten, während die N_a -Acetylgruppe in die N_a -Äthylgruppe übergeführt wurde, ein Verhalten, wie es N-acylierte Indole in gewissem Ausmass zeigen²⁶⁾.

c) Monoquartäre Verbindungen des Pereirins.

Bei der Umsetzung des Pereirins mit Methyljodid wird das zur Charakterisierung des Pereirins sehr geeignete quartäre Monojodmethylat⁸⁾ erhalten. Es zeigt sowohl das optische Verhalten als auch die Farbreaktionen der freien Base. Seine Entstehung lässt auf das Vorhandensein des tertiären Stickstoffs N_b schliessen. Die erschöpfende Methylierung nach HOFMANN blieb ohne Ergebnis. Unter Hinweis auf gleichartige Feststellungen beim Solanidin wäre zu schliessen, dass der N_b -Stickstoff zwei Ringen gemeinsam und methylfrei wäre.

Das Chlormethylat des Pereirins wurde nach der üblichen Methode aus der wässrigen Lösung des Jodmethylats durch Behandeln mit frischgefälltem Silberchlorid dargestellt.

Das Chloroformat des Pereirins ist in der Literatur beschrieben¹³⁾. Es gesellt sich jetzt noch die quartäre Methylenchlorid-Verbindung des Alkaloids hinzu, die bereits beim Erwärmen der Base mit Methylenchlorid erhalten werden konnte.

d) Das Verhalten der Hydroxylgruppe im Pereirin.

Die im Molekül des Pereirins enthaltene Hydroxylgruppe, die wie bereits beschrieben, sehr leicht acyliert und wieder verseift werden kann, musste bereits auf Grund der Lage der Carbonylbande im IR-Spektrum des Diacetylpereirins eher einem alkoholischen Hydroxyl als einer phenolischen Hydroxylgruppe zugeordnet werden. Auch sprach die Alkaliunlöslichkeit eher für eine alkoholische OH-Gruppe als für eine phenolische, wenngleich eine verborgene phenolische OH-Gruppe (wie im Vomicin) nicht auszuschliessen war.

Dafür, dass im Pereirin tatsächlich eine alkoholische OH-Gruppe vorliegen muss, kann folgender Beweis angeführt werden:

Bei einem Dehydratisierungsversuch mit Phosphoroxychlorid in absolutem Benzol konnte aus Pereirin das Anhydropereirin $C_{19}H_{24}N_2$ vom Fp. 114-114.5 in verhältnismässig guter Ausbeute isoliert werden, das bereits bei der Zinkstaubdestillation von Diacetylpereirin gewonnen worden war^{8,10}).

Sowohl die wiederholt versuchte katalytische Hydrierung, als auch die durchgeführte Acylierung der Anhydrobase verlief ergebnislos. Bei der Einwirkung von Methyljodid wurde das quartäre Dijodmethylat der Base erhalten.

Die Kuhn-Roth-Bestimmung zeigte an, dass die beim Pereirin schon gefundene C-Methylgruppe im Molekül vorhanden ist, während dem nach der Herzig-Meyer-Methode ermittelten N-Methyl-Wert — wie bereits beim Pereirin ausgeführt — keine Realität zukommen dürfte (S. Tabelle S. 9).

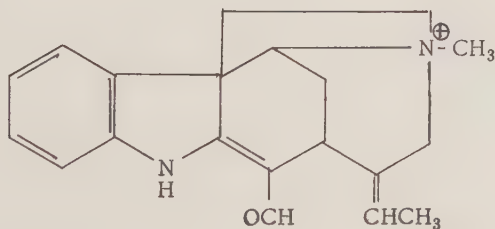
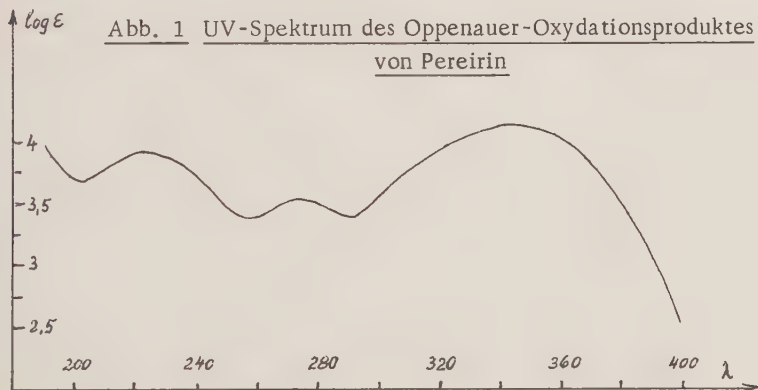
Bei der Bestimmung nach ZEREWITINOFF werden für die Verbindung keine aktiven Wasserstoffatome gefunden.

Das Absorptionsspektrum im UV ist das eines sehr kurzwelligen Indolins mit drei Maxima bei 210 m μ ($\log \epsilon = 4.26$), 240 m μ ($\log \epsilon = 3.75$) 285 m μ ($\log \epsilon = 3.44$) und Minima bei 230 m μ ($\log \epsilon = 3.71$) und 265 m μ ($\log \epsilon = 3.06$).

Im IR-Spektrum der Base tritt keine Absorption in der NH-Region auf. Es ergeben sich auch hier wie beim Pereirin keine Anhaltspunkte dafür, dass der an und für sich unbefriedigende Analysenbefund für die N-CH₃-Gruppe bestätigt werden könnte. Lediglich die Banden bei 1600 cm⁻¹ und bei 750 cm⁻¹ belegen erneut die Anwesenheit eines ortho-disubstituierten Benzolkernes. Man dürfte nicht fehlgehen, wenn man annimmt, dass auf Grund der aufgeführten Befunde die Wasserabspaltung im Pereirin, die das Anhydropereirin liefert, durch die Bildung eines neuen, des sechsten Ringes, zustandekommt. Dieser Ring wäre so-nach durch Wasserabspaltung zwischen N_a und der Hydroxylgruppe tragendem C-Atom des Pereirinmolekels entstanden.

Um zu entscheiden, ob die im Pereirin haftende Hydroxylgruppe sekundären Charakter hat, wurde nach R.B. WOODWARD mit Kaliumtertiärbutylat-Benzophenon-Reagens²⁷⁾ eine Oppenauer-Oxydation ausgeführt. Bei der Aufarbeitung konnte in sehr geringer Ausbeute eine gelbe kristallisierte Substanz der wahrscheinlichen Zusammensetzung $C_{19}H_{22}N_2O$ vom Schmelzpunkt $208^{\circ}C$ erhalten werden.

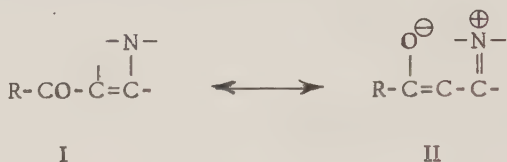
Das in Äthanol aufgenommene UV-Spektrum dieser Base (Abb. 1) entspricht mit seinen drei Maxima bei $242.5\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.93$), $293\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.53$) und $362.5\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4.15$) und den Minima bei $222.5\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.69$), $275\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.39$) und $310\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.38$) weitgehend den UV-Spektren des C-Fluorocurarin-III-chlorids (= C-Curarin-III-chlorid)²⁸⁾, C-Alkaloid-O und C-Alkaloid-P.²⁹⁾ In der Literatur ist erst kürzlich die wahrscheinliche Strukturformel für das Calebassen- Alkaloid Fluorocurarin angegeben worden:³⁰⁾



Derselbe Chromophor, der diese charakteristische Absorption im UV hervorbringt, muss demnach auch in der aus der Oppenauer-Oxydation isolierten Base enthalten sein. Man dürfte nicht fehlgehen in der Annahme, dass nicht nur die in α, β -Stellung zur Aldehydgruppe befindliche Doppelbindung, sondern auch Resonanz und Chelation zwischen N_2H und Carbonylgruppe eine nicht zu vernachlässigende

Auswirkung auf den beobachteten Chromophor haben, da Systeme, die das α, β -ungesättigte System allein (ohne Carbonylgruppe) aufweisen, eine gänzlich andersgeartete UV-Absorption besitzen (z.B. Dihydrotoxiferin²⁸⁾).

In der Literatur ist leider über die im IR- auftretende Carbonylabsorption von α, β -ungesättigten β -Amino-Aldehyden noch nichts beschrieben und auch die Angaben über die beobachtete Carbonylabsorption von α, β -ungesättigten β -Amino-Ketonen sind sehr spärlich. Für letztere wird im Bellamy⁴⁾ eine Absorption im Bereich von 1540-1640 cm^{-1} angegeben. Für diese abnorm hohe Frequenzverschiebung wird sowohl Chelation als auch Resonanz, die zwischen den Strukturen I und II eintritt, verantwortlich gemacht.



Im IR-Spektrum (KBr-Pressling) des Oppenauer-Oxydationsproduktes (Abb. 2) tritt nun tatsächlich im Anschluss an die Benzolbande bei 1610 cm^{-1} eine breite intensive Frequenz zwischen 1540 und 1575 cm^{-1} auf, die auf Grund der übereinstimmenden UV-Chromophore dieser α, β -ungesättigten β -Amino-Carbonylabsorption zugeordnet werden könnte.

Sonach müsste die einzige im Pereirin vorhandene Sauerstoff-Funktion einer primären alkoholischen OH-Gruppe und zwar am gleichen C-Atom wie im Fluorocurarin haftend, zugeordnet werden.

Der Versuch, die alkoholische Gruppe im Pereirin mit dem Pyridin-Chromsäureanhydrid-Komplex³¹⁾ zu oxydieren, lieferte eine kristallisierte Base, die laut IR- und UV-Spektrum und Mischschmelzpunkt mit einer Base identisch war, die aus einer Geissospermin-Mutterlauge ein einziges Mal in geringer Ausbeute erhalten worden war und die gleiche Formel wie Pereirin, $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$, besitzt, aber mit Pereirin nicht identisch ist. Diese Base schmilzt bei 160-161°, gibt keine oxydativen Farbreaktionen und lässt sich auch nicht acylieren.

Das UV-Spektrum der Base besitzt nur ein Maximum bei 214 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4.25$). Die IR-Aufnahme zeigt keine Carbonylabsorption. Auffallend dabei ist wohl die Tatsache, dass die bei 1610 cm^{-1} liegende Phenyl-Bande nach 1567 cm^{-1} verschoben ist.

⁴⁾ Deutsche Übersetzung von W. Brügel, Ausgabe 1955, S. 105 und 116.

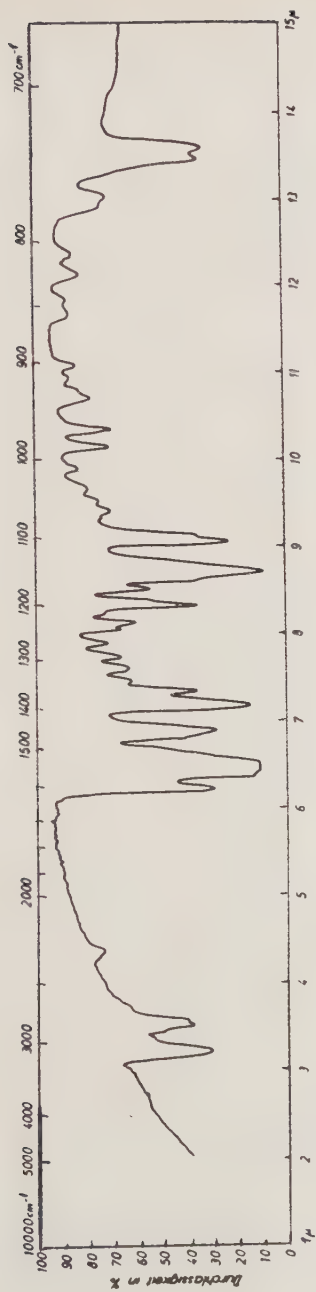


Abb. 2 IR-Spektrum des Oppenauer-Oxydationsproduktes von Pereirin

e) Reduktive Spaltung des Pereirins und seines Diacetates mit Zinkstaub.

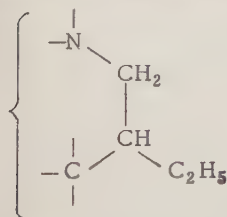
Bei sehr eingreifenden Abbaureaktionen wie der Zinkstaub-Destillation des Diacetylpereirins wurde 3-Äthylpyridin C_7H_9N , Anhydropereirin $C_{19}H_{24}N_2O$, wahrscheinlich 3-Äthylindol $C_{10}H_{11}N$ (etwas verunreinigt) und eine weitere Base gefunden, deren orangefarbenes Pikrat noch nicht identifiziert werden konnte. Die Zinkstaub-Destillation des Pereirins selbst ergab das schon oben beschriebene Abbauprodukt 3-Äthylpyridin (als Pikrat identifiziert), eine Mischung von 3-Äthylindol und Skatol C_9H_9N (s. exp. Teil S. 38), und wahrscheinlich Spuren von Carbazol $C_{12}H_9N$ oder einem Alkylcarbazol, deren zu geringe Ausbeute eine Reinigung nicht gestattete.

In der Literatur wird beschrieben, dass Carbazol bei der Zinkstaub-Destillation nicht verändert wird²⁸⁾. Man kann deshalb schliessen, dass die Äthylgruppe im β -Äthylindol wahrscheinlich nicht aus C-Atomen des Pereirins stammt, die man im vermutlichen Spaltstück Carbazol bzw. Alkylcarbazol vorfindet.

Von den 19 C-Atomen des Pereirins werden somit 18 C-Atome in den erwähnten Spaltprodukten wiedergefunden.

Vergleicht man diese erhaltenen Abbauprodukte mit denen anderer Alkaloide, so ist festzustellen, dass die gleichen Bruchstücke sowohl bei Zinkstaub-Destillationen von Curare-Alkaloiden erhalten wurden, nämlich bei C-Curarin I-Norbase³²⁾ (3-Äthylpyridin, 3-Äthylindol, Carbazol und 1-Methylcarbazol) und C-Toxiferin II²⁸⁾ (3-Äthylpyridin), als auch bei den Alkaloiden der Strychninreihe, nämlich Desacetylstrychnospermin¹⁹⁾ (3-Äthylpyridin + Neutralfraktion mit starker Ehrlich-Reaktion) und Desacetylpermostrychnin¹⁹⁾ (3-Äthylpyridin + Mischung von Äthylindolen + Spuren von Carbazol oder Alkylcarbazol).

Es ist wahrscheinlich, dass das 3-Äthylpyridin, das als Pikrat bei der Zinkstaub-Destillation von Pereirin und Diacetylpereirin isoliert wurde, dem neben-



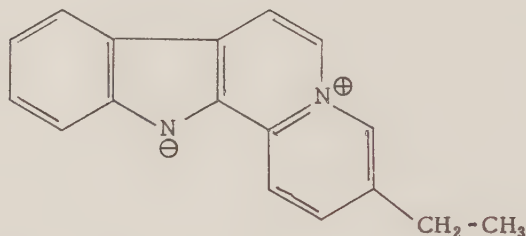
stehenden Strukturelement entstammt und die bei der Kuhn-Roth-Bestimmung ermittelte C-Methylgruppe dieser seitenständigen Äthylgruppe zuzuordnen ist.

Das Auftreten von β -Äthylindol macht es wahrscheinlich, dass sich Pereirin, wie viele andere Pflanzenbasen, vom Tryptamin ableitet. Das

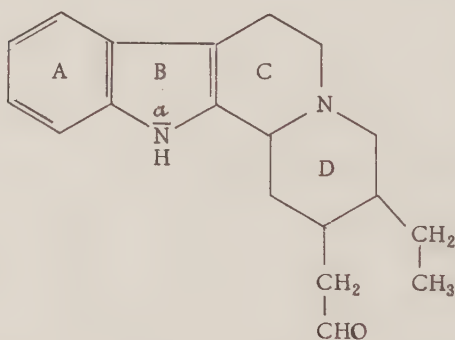
vermutliche Auftreten von Carbazol oder Alkylcarbazol macht hingegen eine Konstitution nach dem Harman-Typus (Yohimbebasen) wenig wahrscheinlich, zumal auch nie Verbindungen der Harmanreihe unter den Produkten der Zinkstaub-Destillation aufgefunden wurden. Die isolierten Dehydrierungsprodukte weisen eher auf eine Verwandtschaft von Pereirin mit den Strychnos-Alkaloiden hin.

f) Schlussfolgerungen.

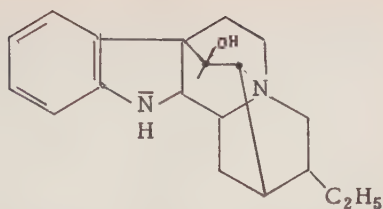
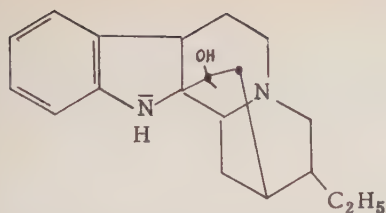
Die Annahme eines Kohlenstoffgerüsts, wie es im β -Carbolin-Typus vorliegt, wäre im Pereirin an und für sich durchaus plausibel, nachdem die von zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander durchgeführte Strukturaufklärung^{14, 15)} des in der Pereiro-Rinde enthaltenen Flavopereirins, einer Anhydroniumbase, mit der Summenformel $C_{17}H_{14}N_2$ zu folgendem Formelbild führte:



Sollte die Annahme zutreffen, dass im Pereirin ein Alkaloid vom β -Carbolin-Typus vorliegt, müsste bei dessen Biogenese die Spaltung des Ringes E im Yohimbinskelett nach R.B. WOODWARD³³⁾ einbezogen werden:



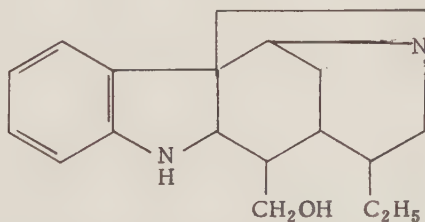
Da aber diese Ringöffnung in jedem bisher bekannten Falle auf der einen Seite zu einer reaktiven Aldehydgruppierung oder ihrem Äquivalent zu führen scheint, müssten zur Bildung des im Pereirin enthaltenen fünften Ringes zwei Alternativen in Betracht gezogen werden – da eine Verknüpfung mit $N_a H$ wie beim Curare-Alkaloidpaar Fluorocurin-Mavacurin nicht in Frage kommt – nämlich Kondensation entweder mit der α - oder der β -Stellung des Indol-Ringes:



Eine Verknüpfung wie sie im Sarpagin³⁴⁾ beobachtet worden ist, scheidet auf Grund des Indolincharakters des Pereirins aus.

Diese beiden Alternativen besitzen jedoch einen sehr geringen Grad an Wahrscheinlichkeit, weil das Vorliegen eines Indolin-Derivates mit dem Kohlenstoffgerüst des β -Carbolins auf Grund der im theoretischen Teil diskutierten Befunde ausser Betracht bleiben muss.

Sowohl die Bildung obengenannter Dehydrierungsprodukte (kein Harman oder Harmanderivat) als auch die bei der Oppenauer-Oxydation des Pereirins isolierte gelbe Base mit dem typischen Fluorocurarin-UV-Spektrum sprechen vielmehr dafür, dass es sich beim Pereirin um ein Indolin-Alkaloid vom Strychnin-Typus handeln muss. Im Einklang mit den experimentellen Befunden wird deshalb für Pereirin folgende Strukturformel in Vorschlag gebracht:



Diese Formel würde eine Erklärung bieten für die dem Rindenextrakt zugeschriebene Curarewirkung (s. loc. cit. 13, S. 1601), die auch aus den ausserordentlich engen konstitutionellen Beziehungen zu den Calebassen-Curare-Alkaloiden und den Alkaloiden der südamerikanischen Strychnosarten³⁰⁾ ohne weiteres verständlich wird.

Experimenteller Teil

1) Aufarbeitung des Rindenextraktes.

a) Der bei einer Einwaage von 400 g alkoholhaltigem Rohextrakt nach dem Abdampfen des Alkohols bei 12 mm und 50° Badtemperatur verbleibende 226 g schwere, blasige, braune Rückstand wurde fein pulverisiert und mit 2 l einer 2proz. Weinsäurelösung in 70% wässrigem Aceton³⁵⁾ bei Raumtemperatur $\frac{1}{2}$ Stunde in einem Stutzen intensiv durchgerührt. Die Extraktion wurde noch 2mal mit je 1 l wässrig-acetonischer Weinsäurelösung wiederholt. Der grüne fettige Rückstand zeigte keinerlei Farbreaktion mehr mit konz. Salpetersäure. Die vereinigten, filtrierten Auszüge dampfte man im Vakuum (wegen des starken Schäumens mit einer Doppelkapillare) bei 50° Badtemperatur auf $\frac{1}{3}$ des Volumens ein und filtrierte von den dabei anfallenden schwarzen Schmierern. Dem jetzt wässrigen Konzentrat setzte man Bleiacetat bis zur Sättigung zu und saugte dabei von einem ausgefallenen schwerlöslichen Bleisalz ab. Nach Zusatz von konz. Natronlauge bis zur eben alkalischen Reaktion wurde der Basenniederschlag abgenutscht, zuerst luftgetrocknet und anschliessend im Exsikkator letzte Spuren Feuchtigkeit entfernt.

Das trockene Alkaloid-Bleihydroxydgemisch wurde im Heissextraktor erschöpfend mit Petroläther (Kp. 50-80°) ausgezogen, was 8-10 Tage in Anspruch nimmt. Aus der intensiv orangegelb gefärbten Lösung kristallisiert das Geissospermin bereits an der Kolbenwand aus.

Der trockene Kolbenrückstand, 22,55 g, wurde in abs. Methanol gelöst und der heissen Lösung dest. Wasser zugespritzt, bis das Geissospermin eben auszukristallisieren begann. Die Substanz kristallisierte man aus Methanol und Wasser so oft um, bis das Alkaloid in vollkommen weissen Kristallen anfällt.

Erhalten wurden aus 226 g trockenem Extrakt 12,1 g Geissospermindihydrat vom Schmelzpunkt 212° unter Zersetzung. Die Ausbeute an kristallisiertem Geissospermin beträgt 0.40% der Rinde und konnte so auf etwa das Doppelte gesteigert werden.

b) 200 g alkoholischer Rohextrakt (entspr. 1.50 kg Rinde) wurde analog a) aufgearbeitet. Jedoch versetzte man die von Aceton befreite, weinsäure Lösung vorher nicht mehr mit Bleiacetat, sondern alkalisierte direkt mit 2n Natronlauge, nutschte das ausgefallene Basengemisch ab und trocknete scharf. Nach erschöpfender Extraktion konnte mit absolutem Chloroform insgesamt 22 g Basenmaterial in Lösung gebracht werden, während das Chloroformunlösliche verworfen wurde.

Den eingeeengten dunklen, fast schwarz gefärbten Extrakt zerlegte man an einer Säule, die mit 200 g Al_2O_3 (Merck) gefüllt war. Als Lösungsmittel diente abs. CHCl_3 , dem steigende Mengen abs. Methanol zugesetzt waren.

1. Chromatogramm

Fraktion	ccm	Lösungsmittel	Bemerkungen
1	175	abs. CHCl_3	12.15 g gummiartiger Rückstand stark rote HNO_3 -Reakt.
2	250	" "	2.48 g gummiartiger Rückstand rötliche HNO_3 -Reaktion
3	250	CHCl_3 + 1% Methanol	0.34 g gummiartiger Rückstand orange HNO_3 -Reaktion
4	40	" "	1.94 g el. rötli. Zone sehr hellrote HNO_3 -Reaktion
5	125	CHCl_3 + 2% Methanol	3.30 g blasig brauner Rückstand bräunlich rote HNO_3 -Reakt.
Sa. 20.21 g			

Fraktion 1 lieferte beim Umkristallisieren aus Methanol-Wasser Geissospermin in einer Ausbeute von 6.53 g, das sind 0.43% der Rinde, während aus Fraktion 2 kein Geissospermin zu erhalten war.

Die vom Hauptalkaloid befreite Fraktion 1 wurde mit Fraktion 2 und 3 vereinigt (insgesamt 8.28 g) und mit abs. Benzol an einer mit 100 g Al_2O_3 gefüllten Säule erneut zerlegt.

2. Chromatogramm

Fraktion	ccm	Lösungsmittel	Bemerkungen
1	50	Benzol	0.87 g gummiart. Rckst. orange HNO_3 Reakt.
2	150	"	2.72 g " " " " "
3	200	"	0.31 g " " " " "
4	100	" + 2% Methanol	3.95 g rötlichgrün fluoresz. Eluat
Sa. 7.85 g			

Sowohl die vereinigten Fraktionen 1 mit 3, als auch Fraktion 4 acetylierte man gesondert mit Pyridin Essigsäureanhydrid und arbeitete wie üblich auf.

Die abschliessende Säulenchromatographie erbrachte lediglich bei Fraktion 4 Diacetylpereirin mit einer Ausbeute von 1.85 g.

Nach Vereinigung von Fraktion 4 und 5 (1. Chromatogramm) wurden auch diese amorphen Basenrückstände acetyliert. Die mit abs. Chloroform durchgeführte chromatographische Reinigung lieferte 1.70 g Diacetylpereirin vom Schmp. 195°.

Das ergibt eine Gesamtausbeute an Diacetylpereirin von 3.55 g, entsprechend einem Pereiringehalt von 0.24% der Rinde, wenn man bei der Acetylierung 70proz. Ausbeute annimmt.

2) Chromatographische Trennung der Geissospermin-Mutterlaugen.

1.59 g gelbbraune Basenfällung zerlegte man an einer Säule, die mit 255 g Al_2O_3 (Merck) gefüllt war. Als Lösungsmittel diente Benzol, dem steigende Mengen abs. Äthanol zugesetzt waren. Das Filtrat wurde in Fraktionen von 50 ccm, die man im Vakuum eindampfte, aufgefangen. Als nach der 45. Fraktion eine Aufteilung in 5 gefärbte Zonen erfolgte, fing man sowohl die Eluate der einzelnen Zonen, als auch der Zwischenzonen in der anfallenden Menge auf.

Lösungsmittel	Fraktionen	Rückstand	
Benzol abs.	1 - 10	---	
Benzol abs.	11 - 21	---	
Benzol + $\frac{1}{4}$ % Alk.	22 - 33	---	
Benzol + 1% Alk.	34 - 45	---	
Benzol + 1% Alk.	46	50 mg bräunlich	
	47	105 mg bräunlich	<u>1. Zone</u>
	48	120 mg gelbbraun	
		(enthielt Geissospermin)	
	49	75 mg gelb	<u>2. Zone</u>
	50 - 58	45 mg insgesamt	
Benzol + 2% Alk.	59 - 60	---	
Benzol + 5% Alk.	61 - 62	---	
	63 - 64	50 mg gelbbraun	
	65	125 mg grüngelb	<u>3. Zone</u>
	66	30 mg gelbgrün	
	67	150 mg braungelb	<u>4. Zone</u>
	68	10 mg bräunlich	
	69	250 mg rötlichbr.	<u>5. Zone</u>
	70	60 mg rötlichbr.	
	71	45 mg gelbbraun	
100 ccm abs. Äthanol	72	225 mg schmutzigbraun	

Sa.: 1.295 g

Bis auf die 48. Fraktion, die ein Kristalliat von Geissospermin ergab, fielen alle anderen Rückstände amorph an und waren mit keinem Lösungsmittel in eine kristalline Form überzuführen. In einem einzigen Kriterium stimmten alle Rückstände überein: Die Reaktion mit konz. Salpetersäure viel positiv aus und ergab jeweils eine karminrote bis braunrote Färbung.

3) Acetylierung der Geissospermin-Mutterlaugen.

a) 1. Umsetzung:

5.2 g gelbbraune amorphe Base aus einer Geissosperminmutterlauge wurde mit 30 g wasserfreiem Pyridin und 100 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Dann destillierte man im Vakuum bei 50° Pyridin und Acetanhydrid ab, nahm den braunschwarzen Sirup mit Wasser auf und filtrierte diese Lösung in einen Scheidetrichter, der eine mit Chloroform unterschichtete gesättigte Natriumbicarbonatlösung enthielt. Nach 3maligem Ausschütteln wurde die 150 ccm betragende Chloroformlösung mit Pottasche getrocknet und dann das Lösungsmittel abdestilliert. Den Rückstand trocknete man während der Nacht im Exsikkator über konz. H_2SO_4 , Paraffin und Ätznatron. Das 5.48 g schwere Produkt wurde mit 100 ccm thiophenfreiem abs. Benzol aufgenommen und in einer Säule, die mit 120 g Al_2O_3 (Merck) gefüllt war, chromatographiert. Als Lösungsmittel diente Benzol, dem steigende Mengen abs. Äthanol zugesetzt waren. Das Filtrat wurde in Fraktionen von je 100 ccm, die man im Vakuum eindampfte, aufgefangen.

Lösungsmittel	Fraktionen	Rückstand
Benzol abs.	1 - 3	---
"	4	1.02 g bräunl. Kristalliat
"	5	0.92 g " "
"	6	0.22 g " "
Benzol + $\frac{1}{2}\%$ Alk.	7	0.44 g " "
"	8	1.28 g " "
Benzol + 1% Alk.	9	0.50 g blasig braun aus eluiertem br. Ring
"	10	0.18 g blasig braun
Sa.:		4.56 g

Die 4. mit 8. Fraktion löste man in 100 ccm Aceton, aus dem nach mehrmaligem Umkristallisieren 2.22 g schneeweisses in rechteckigen Platten anfallendes Pereirindiacetat vom Schmelzpunkt 194° erhalten wurde ¹⁾. Die Mutterlaugen ergaben eine 2. Ausbeute von 0.36 g. Gesamtausbeute 2.58 g.

¹⁾ Zum erstenmal wurde dieses Diacetat bei der Aufarbeitung des Rohextraktes mit 2n Salzsäure und anschliessender Acetylierung von A. BERTHO gefasst.

Dieses Diacetat gibt mit konz. Salpetersäure keinerlei Farbreaktion. Bei Prüfung der Mutterlaugen konnte die gleiche intensive Rotfärbung wie bei Geissospermin festgestellt werden. Daher wurde das Aceton im Exsikkator weggenommen und der Rückstand aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Hierbei fielen 0.91 g Geissospermin vom Schmelzpunkt 212° an.

Aus der 9. und 10. Fraktion konnte keine kristalline Verbindung erhalten werden.

b) 2. Umsetzung:

Neben den aus der Petrolätherextraktion des Alkaloid-Bleihydroxydgemisches anfallenden Geissosperminmutterlaugen, die wie bereits beschrieben acetyliert wurden, gelangte ein Rohbasengemisch zur Umsetzung, das wie folgt erhalten worden war:

Nach zweitägiger Extraktion des Alkaloid-Bleihydroxydgemisches mit Äther verblieb ein dunkelbraun gefärbter Rückstand, der in 2n Essigsäure gelöst wurde. Nach Vorfällung mit Ammoniak verblieb beim Alkalisieren ein rötlicher Basenniederschlag, der nach dem Trocknen 15.15 g betrug. Das amorphe Basenmaterial wurde, wie üblich, acetyliert und aufgearbeitet. Zur Chromatographie löste man in der nötigen Menge abs. Benzol und gab an einer mit 250 g Al_2O_3 (Merck) gefüllten Säule, auf. Das Eluat wurde in Fraktionen von je 100 ccm, die man im Vakuum zur Trockne brachte, aufgefangen.

Lösungsmittel	Fraktion	Rückstand
Benzol abs.	1	3.56 g Kristallinat
" "	2	5.26 g "
" "	3	1.03 g "
" "	4	0.62 g "
" "	5	0.41 g "
" "	6	0.29 g "
" "	7	0.15 g "
" "	8	0.08 g "
Benzol + $\frac{1}{2}$ % Äthanol	9	0.07 g "
" "	10	0.15 g "
" "	11	0.10 g "
" "	12	0.03 g "
" "	13	0.95 g blasig brauner Rückstand a. elu. Ring
" "	14	0.63 g " "
" "	15	0.30 g blasig dkl. brauner Rückstand

Lösungsmittel	Fraktion	Rückstand	
Benzol + $\frac{1}{2}\%$ Äthanol	16	0.15 g blasig dkl. brauner Rückstand	
" "	17 + 18	0.20 g	" "
" + 1% Äthanol	19 + 20	0.25 g	" "
" "	21 + 22	0.52 g	" "
" + 1.5% Äthanol	23 + 24	0.36 g	" "
" + 2% "	25 + 26	0.43 g	" "
Sa.: 15.01 g			

Aus Fraktion 1 mit 12 konnte nach mehrmaliger Umkristallisation aus Aceton 6.08 g Diacetylpererin vom Schmp. 195° gewonnen werden.

Die ebenfalls in Aceton aufgenommenen Rückstände aus Fraktion 13, 14, 15 und 16 lieferten ein weisses Kristallinat vom Rohschmp. 273-4°. Nochmalige Reinigung an der Aluminiumoxydsäule und Umkristallisation aus Aceton ergab 390 mg eines weissen Kristallisates vom Schmp. 277° (Brucinolreaktion negativ). Zur Analyse wurde die Substanz 5 Std. bei 110° in der Pistole getrocknet.

6.021 mg Substanz: 15.417 mg CO₂, 3.570 mg H₂O
 4.702 mg Substanz: 0.304 ccm N₂ (26°, 724 mm)
 6.575 mg Substanz: 2.75 ccm n/100 NaOH

C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄	Ber.	C	70.03	H	6.64	N	7.10	2 COCH ₃	21.83%
(394.4)	Gef.	C	69.88	H	6.63	N	7.03	COCH ₃	18.00%

c) 3. Umsetzung:

Um einerseits Material für Versuche insbesondere die Zinkstaubdestillation zu erhalten, andererseits aber um die Reproduzierbarkeit des Verfahrens zu prüfen, wurde ein weiterer Versuch ausgeführt.

Die Einwaage betrug 12.5 g amorphe Base aus Geissospermin-Mutterlaugen; 75 ccm Pyridin und 250 ccm Essigsäureanhydrid gelangten zur Verwendung. Abweichend von der ersten Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch 2 Std. am siedenden Wasserbad erwärmt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte analog wie bei der 1. Umsetzung. Zur Chromatographie wurde der 13.26 g schwere getrocknete Rückstand in 250 ml thiophenfreiem abs. Benzol gelöst und an einer Säule, die 250 g Al₂O₃ (Merck) enthielt, zerlegt. Das Filtrat wurde in Fraktionen von je 100 ccm, die man im Vakuum eindampfte, aufgefangen.

Lösungsmittel	Fraktion	Rückstand
Benzol abs.	1	1.53 g rotbraunes Kristallinat
"	2	2.37 g " "
"	3	0.80 g " "
"	4	0.45 g " "
"	5	0.31 g " "
"	6	0.21 g " "
Benzol + $\frac{1}{2}\%$ Alk.	7	0.18 g " "
"	8	0.14 g " "
"	9	0.20 g " "
"	10	0.11 g " "
Benzol + 1% Alk.	11	0.12 g " "
"	12	0.68 g " "
"	13	0.86 g blasig rotbraun
"	14	1.04 g blasig braun aus eluiertem br. Ring
150 ml + 1% Alk.	15	2.24 g blasig braun
Sa.: 11.24 g		

Jeder Rückstand der 15 Fraktionen wurde mit konz. Salpetersäure auf seine Farb-reaktion geprüft. Sie fiel lediglich bei Fraktion 14 und 15 negativ aus. Somit wurde Geissospermin und Pereirindiacetat gleichzeitig aus der Säule eluiert. Trotzdem gelingt die Trennung der beiden Verbindungen sehr gut, da das Geissospermin in Aceton verhältnismässig leicht und das Diacetat in Aceton ziemlich schwer löslich ist. Aus den 7,10 g kristallinen rötlichbraunen Rückständen konnten aber nur 3.65 g reines Diacetat gewonnen werden, der Rest war unreines Geissospermin.

Bei diesem Chromatogramm war wieder aufgefallen, dass im Gegensatz zur Aufarbeitung des Rohextraktes mit Salzsäure hier nur $\frac{1}{3}$ der Diacetatmenge gewonnen werden konnte. Da man andererseits bei der Salzsäureaufarbeitung nur Spuren Geissospermin fand, bestand die berechtigte Annahme, dass ein Grossteil des Diacetats erst dann gebildet wird, wenn Geissospermin mit 2n Salzsäure behandelt worden war.

4) Spaltung des Geissospermins mit 2n Salzsäure in der Kälte.

Reines Geissospermin wurde in einer Menge von 500 mg mit 20 ccm 2n Salzsäure in eine Schüttelbirne gegeben. Das Alkaloid löste sich sehr langsam unter Ausbildung einer an der Kolbenwand festsitzenden Schmiere, ergab jedoch nach ein paar Minuten Schütteln eine farblose klare Lösung. Im Verlauf einer $\frac{1}{4}$ Stunde

schied sich ein an der Luft sehr schnell zerfliessliches Chlorhydrat aus, das durch Zusatz von 25 ccm Wasser beim Weiterschütteln wieder in Lösung gebracht wurde. Nach $1\frac{1}{2}$ Std. alkalisierte man die jetzt etwa 1n salzsaure Lösung unter ständigem Rühren mit 2n Natronlauge und extrahierte 3mal mit Äther; die ätherische Lösung wurde mit Pottasche getrocknet und hinterliess nach dem Abdampfen gewichtsmässig 45% des oben eingesetzten Materials als blasige weisse Masse. Diese Substanz war weder mit den verschiedensten Lösungsmitteln in eine kristalline Form überzuführen, noch gelang die Darstellung irgendeines kristallisierten Salzes. Ein Teil wurde der Säulenchromatographie unterworfen aber auch hier konnte kein Kristallinat bekommen werden.

Wir wollen diese Spaltbase des Geissospermins, um Verwechslungen vorzubeugen, Spaltbase I nennen.

Um zu sehen, ob diese Spaltbase I für die hohe Diacetatausbeute bei der Salzsäureaufarbeitung des Rohextraktes verantwortlich war, wurden 200 mg in 2.4 g wasserfreiem Pyridin und 8 ccm Essigsäureanhydrid 1 Std. auf das siedende Wasserbad gestellt. Die Aufarbeitung erfolgte analog Nr. 3). Zum Schluss fasste man in 60proz. Ausbeute das bereits bekannte Pereirindiacetat vom Schmelzpunkt 194° . ⁺⁾ Der Mischschmelzpunkt mit dem Produkt aus der Salzsäureaufarbeitung des Rohextraktes zeigte keine Depression.

Da beim alkalischen Ätherauszug gewichtsmässig nur 45% des eingesetzten Materials erhalten wurden, musste das zweite Bruchstück des Geissospermins, die sogenannte Spaltbase II noch in der natronalkalischen Lösung stecken. Durch langsamen Zusatz von 2n Salzsäure bis zum Neutralpunkt trat eine erneute Fällung eines weissen Körpers auf, der bei zuviel Säurezugabe sofort wieder in Lösung ging. Bei einem p_H -Wert von 7 schüttelte man 3mal mit Äther aus, trocknete mit Pottasche und destillierte anschliessend das Lösungsmittel ab. Der verbleibende etwas gelbliche Rückstand konnte aus Aceton umkristallisiert werden. Die in 35proz. Ausbeute erhaltene, weisse, kristalline Spaltbase II hat einen Schmelzpunkt von 197° unter Zersetzung. Sie gibt mit Salpetersäure keine Brucinolreaktion, zeigt jedoch in methanolischer Lösung auf Zusatz von wenig $FeCl_3$ -Lösung schwache orange Färbung, die sehr bald verschwindet.

Zur Analyse wurde die Substanz pulverisiert und 5 Stunden bei 12 mm und 110° über P_2O_5 getrocknet.

⁺⁾ Pereirindiacetat war schon von J. FEROSIE bei der Spaltung von Geissospermin mit alkoholischer Salzsäure und anschliessender Acetylierung erhalten worden.

4.040 mg Substanz:	10.575 mg CO ₂ ,	2.472 mg H ₂ O
4.150 mg Substanz:	10.92 mg CO ₂ ,	2.59 mg H ₂ O
3.846 mg Substanz:	0.272 ccm N ₂ (23°, 730 mm)	
4.760 mg Substanz:	0.322 ccm N ₂ (25°, 761 mm)	
3.961 mg Substanz:	3.28 ccm n/50 Thiosulfat	

C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ Ber.	C 71.56	H 6.86	N 7.95	1 OCH ₃ 8.81%
(352.42) Gef.	C 71.43, 71.81	H 6.85, 6.98	N 7.83, 7.76	1 OCH ₃ 8.57%

5) Spezielle Analysenergebnisse bei Pereirin

Kuhn-Roth-Bestimmung:

5.895 mg Substanz: 2.78 ccm n/100 NaOH

C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O·H ₂ O	Ber.	1 C-CH ₃	4.75 %
(316.43)	Ber.	2 C-CH ₃	9.50 %
	Gef.		7.09 %

Herzig-Meyer-Bestimmung:

7.569 mg Substanz: 2.33 ccm n/50 Thiosulfat

Ber.	1 CH ₃ an N gebunden	4.88 %
Gef.		1.54 %

Zerewitinoff-Bestimmung:

5.281 mg Substanz: 1.649 ccm CH₄ (25°, 751 mm),
0.663 ccm n/10 CH₃ MgJ

C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O·H ₂ O	Ber.	3 aktive H-Atome	0.95 %
(316.43)	Gef.		1.14 %

Potentiometrische Titration:

Die Titration wurde mit dem p_H-Messgerät nach Püsl durchgeführt.
83.1 mg Substanz in 25 ccm 80proz. Äthanol gelöst, verbrauchten 2.60 ml
n/10 HCl. Daraus berechnet sich ein Molekulargewicht von 319.6. Als pK_a-Wert
ergibt sich 8.30.

Die im theoretischen Teil angegebenen pK_a-Werte stellen wegen der im wässrig-alkoholischen Medium durchgeführten potentiometrischen Titrations nur relative jedoch keine absoluten Werte dar.

6) Quartäre Derivate des Pereirins.

Monojodmethylat des Pereirins

500 mg Pereirin wurden mit 70 mg Na in Methanol und 500 mg Methyljodid (unter Hg-Verschluß) 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum verbleibt ein kristallisierter Rückstand der mit wenig Wasser in der Kälte digeriert wurde. Die in Wasser nicht löslichen Anteile wurden aus Methanol umkristallisiert. Schneeweiße Kristalle vom Schmp. 267° . Zur Analyse wurde die Substanz $4\frac{1}{2}$ Stdn. über Phosphorpentoxyd bei 110° getrocknet.

4.608 mg Substanz: 9.22 mg CO_2 , 2.74 mg H_2O

6.198 mg Substanz: 0.328 ccm N_2 (26° , 743 mm)

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{J}$ (440.37)

Ber. C 54.54 H 6.64 N 6.36 %

Gef. C 54.60 H 6.65 N 5.90 %

Methylenchloridverbindung des Pereirins.

Um reines Pereirin zu gewinnen, wurde ein Ansatz von 2g Diacetylpereirin wie üblich mit 2n Schwefelsäure 6 Stdn. verseift. Nach dem Alkalisieren der schwefelsauren Lösung mit 2n Natronlauge schüttelte man die ausgefallene Base mit Äther aus. Nach dem Trocknen über Pottasche wurde der Äther abgezogen, wobei der Rückstand blasig aufzog. Zur Destillation im Hochvakuum wurde die Base mit Methylenchlorid in ein Molekularkölbchen gespült und auf dem Wasserbad eingengt. Plötzliches Aufschäumen der Lösung gab Veranlassung mit Aceton zurückzuspülen. Hierbei kristallisierte der Kölbcheninhalt momentan durch und war auch mit Methylenchlorid nicht mehr in Lösung zu bringen. Die mit Methanol herausgelöste und umkristallisierte Substanz vom Schmp. 307° war auf Grund ihres chemischen Verhaltens als quartäre Base anzusprechen. Zur Analyse wurde 5 Stdn. über Phosphorpentoxyd bei 110° getrocknet.

4.355 mg Substanz: 9.92 mg CO_2 , 2.85 mg H_2O

5.145 mg Substanz: 0.340 ccm N_2 (26° , 755 mm)

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ Ber. C 62.66 H 7.36 N 7.31 %

(383.36) Gef. C 62.16 H 7.32 N 7.47 %

Chlormethylat des Pereirins.

500 mg Monojodmethylat des Pereirins wurden nach Lösen in der benötigten Menge Wasser mit überschüssigem, frisch gefälltem Silberchlorid eine Stunde auf dem Wasserbad behandelt. Die Lösung wurde nun von den Silberhalogeniden

filtriert und auf dem Wasserbad eingeeengt. Die in der Kälte ausgefallenen farblosen Kristalle des Salzes kristallisierte man aus Methanol um. Weisse Kristalle vom Schmp. 29°.

Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 110° in der Pistole getrocknet.

4.762 mg Substanz: 11.74 mg CO₂, 3.60 mg H₂O

3.920 mg Substanz: 0.284 ccm N₂ (29°, 723 mm)

C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O·CH ₃ Cl	Ber.	C	68.84	H	8.38	N	8.03 %
(348.90)	Gef.	C	67.28	H	8.46	N	7.79 %

7) Selendioxyd-Oxydation des Diacetylpereirins.

Eine Menge von 1 g Pereirindiacetat wurde mit 1.56 g Selendioxyd in 20 ccm Wasser 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Filtration vom ausgeschiedenen Selen alkalisierte man mit 2n Natronlauge und schüttelte mit insgesamt 600 ccm Äther 5mal aus. Die gelblich gefärbte ätherische Lösung hinterliess nach dem Trocknen mit KOH-Plätzchen 340 mg einer weissen Base, die aus Aceton umkristallisiert einen Schmelzpunkt von 218-219° C zeigte. Mit konz. Salpetersäure zeigte die Substanz keine Brucinolreaktion.

Zur Analyse wurde die Substanz pulverisiert und 4 Stdn. bei 12 mm und 110° über P₂O₅ getrocknet. Sie erwies sich als das schon bekannte N-Monoacetylpereirin⁸⁾.

4.072 mg Substanz: 11.001 mg CO₂, 3.061 mg H₂O

4.288 mg Substanz: 0.313 ccm N₂ (22° C, 727 mm)

7.393 mg Substanz: 2.32 ccm n/100 NaOH

C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂	Ber.	C	74.08	H	8.29	N	8.23	1 COCH ₃	12.64 %
(340.45)	Gef.	C	73.72	H	8.41	N	8.08	COCH ₃	13.51 %

Potentiometrische Titration:

83.2 mg Substanz in 25 ml 80proz. Äthanol gelöst, verbrauchten 2.45 ml n/10 HCl. Daraus berechnet sich ein Molekulargewicht von 339.6. Als pK_a-Wert ergab sich 7.80.

8) Katalytische Hydrierung des Diacetylpereirins.

500 mg Diacetat wurden mit insgesamt 200 mg Platinoxid in 50 ccm Methanol bei Raumtemperatur unter Atmosphärendruck hydriert. Nach 6½ Stdn. wurde die Hydrierung beendet und nach Filtrieren der Lösung zur Trockne gebracht. Den Rückstand führte man nach Aufnehmen in abs. Chloroform der Säulenchromatographie zu (10 g Al₂O₃ Merck). Das Eluat fing man in Fraktionen von je 15 ccm, die im Vakuum eingedampft wurden, auf.

Lösungsmittel	Fraktion	Bemerkungen
abs. CCl_3H	1	80 mg Rückstand kristallisiert
" "	2	150 mg " "
" "	3	10 mg " "
" "	4	10 mg " "
" "	5	5 mg " "
" " + 1% Methanol	6	1 mg " "
" " + 1% Methanol	7	72 mg blasiger Rückstand
" " + 2% Methanol	8	98 mg " "

Die Fraktionen 1 mit 6 wurden vereinigt und mehrere Male aus Aceton umkristallisiert. Letztlich konnte so eine Menge von 90 mg reinster Substanz gewonnen werden, die in feinen weissen Nadelchen kristallisierte und bei 220°C schmolz. Die Brucinolreaktion verlief negativ. Es handelt sich um das bekannte N-Monoacetylpererin. Im Mischschmelzpunkt mit dem Acetylderivat von 7) trat keine Depression ein. Zur Analyse wurde 5 Stdn. bei 12 mm und 110° über P_2O_5 getrocknet.

4.655 mg Substanz: 12.58 mg CO_2 , 3.45 mg H_2O
 4.062 mg Substanz: 0.297 ccm N_2 (24°C , 717 mm)
 7.490 mg Substanz: 2.12 ccm n/100 NaOH
 7.320 mg Substanz: 3.28 ccm n/100 NaOH

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ Ber. C 74.08 H 8.29 N 8.23 1 COCH_3 12.64 2 C-CH_3 8.83%
 (340.45) Gef. C 73.75 H 8.29 N 7.93 COCH_3 12.18 C-CH_3 7.84%

9) Dehydrierung des Diacetylpererins mit Palladium-Tierkohle

Eine Einwaage von 100 mg Diacetylpererin wurde mit 25 mg Palladium-Tierkohle versetzt und mit 50 ccm Tetralin 45 Min. im Metallbad zum Sieden erhitzt. Die Lösung hat man erkalten lassen, mit Äther vermischt und nach Filtration 3mal mit je 20 ccm 2n Salzsäure ausgezogen. Nach Alkalisieren der wässrigen Phase mit 2n Natronlauge wurde die ausgefallene Base mit Äther extrahiert. Die mit Pottasche getrocknete Ätherlösung hinterliess nach Abziehen des Lösungsmittels einen blasig aufgezogenen Rückstand, der nach Umkristallisieren aus Aceton feine weisse Nadelchen vom Schmp. 219° lieferte. Der Mischschmelzpunkt mit N-Mono-acetylpererin zeigte keine Depression.

10) Wasserabspaltung aus Pereirin, Anhydropereirin.

1 g Pereirin wurde mit 10 ccm frisch destilliertem Phosphoroxychlorid in 38 ccm abs. Benzol $4\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde

das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der zurückbleibende ölige Rückstand mit Eis versetzt und mit 2n Natronlauge alkalisiert. Die stark alkalische Lösung extrahierte man mit Chloroform. Nach Abziehen der mit Pottasche getrockneten Chloroformlösung im Vakuum wurde der verbleibende Rückstand mit Aceton aufgenommen, von geringen Anteilen Unlöslichem filtriert und erst wenn die Lösung stark eingeeengt war, der Kristallisation im Eisschrank überlassen. Es konnte so mit 50proz Rohausbeute ein wie Pereirindiacetat in Platten kristallisierendes Produkt erhalten werden, das bei weiterer Reinigung an der Aluminiumoxydsäule einen Schmp. von 114-114,5° aufwies. Der Mischschmelzpunkt mit dem ebenfalls bei 114-114,5° schmelzenden Anhydropereirin $C_{19}H_{24}N_2$ aus der Zinkstaubdestillation von Diacetylpereirin S. 35 ergab keine Depression.

CH und N-Analysen sowie eine N-CH₃-Bestimmung der Substanz sind im Abschnitt über die Zinkstaub-Destillation des Diacetylpereirins (S. 35) aufgeführt.

Kuhn-Roth-Bestimmung:

4.115 mg Substanz: 1.21 ccm n/100 NaOH

$C_{19}H_{24}N_2$	Ber.	1 C-Methyl	5.36 %
(280.4)	Gef.		4.42 %

Zerewitinoff-Bestimmung:

11.282 mg Substanz: 0.000 ccm CH₄, 0.00 ccm n/10 CH₃MgJ

Potentiometrische Titration:

99.8 mg Substanz in 25 ccm 80proz. Äthanol gelöst, verbrauchten 3.55 ccm n/10 HCl. Daraus berechnet sich ein Molekulargewicht von 281.1. Als pK_a -Wert ergibt sich 7.65.

In einem einzigen Falle konnte man bei einem solchen Ansatz bei der Reinigung des Anhydropereirins an der Säule im 3. Eluat wenige bräunliche Kristalle beobachten, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton leicht gelblich anfielen und einen Schmp. von 125.5-126.5° aufwiesen. Chlorid-Ion wurde mit Silbernitratlösung in salpetersaurer Lösung nachgewiesen.

4.344 mg Substanz: 10.82 mg CO₂, 3.28 mg H₂O

4.361 mg Substanz: 0.308 ccm N₂ (24°, 753 mm)

$C_{19}H_{26}N_2O \cdot HCl$	Ber.	C	67.94	H	8.40	N	8.34 %
(334.88)	Gef.	C	67.97	H	8.45	N	8.04 %

Das UV-Spektrum dieses Hydrochlorids ist das eines kurzwelligen Indolins mit 3 Maxima bei 207.5, 238 und 284 m μ ($\log \epsilon = 4.30, 3.76, 3.34$) und Minima bei 226 und 265 m μ ($\log \epsilon = 3.63$ bzw. 3.00).

Dijodmethylat des Anhydropereirins

100 mg der Base wurden in etwas Aceton gelöst und mit 2 ccm Methyljodid 1 Std. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Der ausgefallene weisse Niederschlag wurde abgesaugt und aus Methanol 2mal umkristallisiert. Weisse Rosetten vom Schmp. 245° unter Zersetzung.

4.598 mg Substanz: 7.36 mg CO₂, 2.25 mg H₂O
 4.301 mg Substanz: 0.186 ccm N₂ (25°, 722 mm)
 5.827 mg Substanz: 0.253 ccm N₂ (20°, 719 mm)

C ₁₉ H ₂₄ N ₂ · 2 CH ₃ J · H ₂ O	Ber.	C	43.31	H	5.54	N	4.81%
(600.34)	Gef.	C	43.68	H	5.48	N	4.78, 4.70%

Eine versuchte Acetylierung oder Hydrierung der Anhydro-Base verlief ergebnislos und veränderte im letzteren Fall das Ausgangsmaterial nicht.

11) Oppenauer-Oxydation von Pereirin

1.3 g reinstes Pereirindiacetat wurde 6 Stdn. mit 2n Schwefelsäure verseift und unter Eiskühlung mit Natronlauge alkalisiert und 3mal mit Äther extrahiert. Nach Trocknung mit Pottasche wurde die ätherische Lösung eingedampft und so 950 mg (0.0032 Mol) blasig aufgezogenes Pereirin erhalten. Zu 0.00825 Mol Kaliumtertiärbutylat (erhalten aus 330 mg Kalium + 6.6 ccm t-Butylalkohol) wurde die Lösung von 950 mg Pereirin in 16.6 ccm abs. Benzol und 3.03 g (0.0165 Mol) trockenes Benzophenon hinzugefügt. Das System wurde mit trockenem Stickstoff gefüllt, mit einer Quecksilber-Falle verbunden und die Mischung am Rückfluss 15 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Die Mischung wurde daraufhin gekühlt, in Eis gegossen und mit 10proz. Salzsäure solange extrahiert, bis der Säureauszug nahezu farblos war (4-5mal). Die vereinigten Säureauszüge wurden 2mal mit Äther gewaschen und dann unter Rühren in einen Überschuss von Ammoniak-Eis getropft. Die ammoniakalische Lösung wurde mit Äther mehrmals extrahiert und nach dem Trocknen eingedampft. Der Rückstand von 50 mg eines bräunlichgelben Kristallisats wurde in abs. Chloroform aufgenommen, auf eine Säule von 15 g Al₂O₃ (Merck) gegeben und mit demselben Lösungsmittel eluiert. Nach zweimaligem Umkristallisieren des erhaltenen Eluatrückstandes aus Aceton wurden gelbe warzenförmige Kristalle vom Zersetzungspunkt 208° erhalten.

Zur Analyse wurde die Substanz 3½ Stdn. bei 12 mm 110°C getrocknet.

4.506 mg Substanz: 12.66 mg CO₂, 3.04 mg H₂O
 3.619 mg Substanz: 0.315 ccm N₂ (24° C, 726 mm)

C₁₉H₂₄N₂O Ber. C 76.99 H 8.16 N 9.45 %
 (296.40)

C₁₉H₂₂N₂O Ber. C 77.51 H 7.53 N 9.51 %
 (294.37)

Gef. C 76.67 H 7.55 N 9.55 %

Das IR-Spektrum (KBr-Pressling) zeigt folgende Banden:

3090 cm⁻¹ (s.) (NH ?); 1610 cm⁻¹ (s.); 1540 - 1575 cm⁻¹ (s.s.) 1450 cm⁻¹
 (s.); 1395 cm⁻¹ (s.s.); 1362 cm⁻¹ (s.); 1200 cm⁻¹ (s.); 1147 cm⁻¹ (s.s.);
 1105 cm⁻¹ (s.); 985 cm⁻¹ (m.); 743 und 736 cm⁻¹ (s.).

Das in Äthanol aufgenommene UV-Spektrum der Base ist vollkommen identisch mit jenem des C-Fluorocurarin-chlorids.

12) Oxydation von Pereirin mit dem Pyridin-Chromsäureanhydridkomplex.

Zu 5 ccm Pyridin wurde bei 15-20° portionsweise 500 mg Chromsäureanhydrid zugegeben und das verschlossene Kölbchen jeweils solange geschüttelt, bis das Chromsäureanhydrid in Lösung gegangen war. Nach einigen Minuten – manches Mal sogar spontan – wird das rote Anhydrid exotherm in einen gelben Niederschlag übergeführt, der sich schnell in Pyridin löst. Wenn ungefähr ein Drittel des Anhydrids zugegeben ist, beginnt der gelbe Komplex auszukristallisieren. Zu dieser Lösung hat man 500 mg Pereirin, die in 5 ccm Pyridin gelöst waren, hinzugefügt und intensiv durchgeschüttelt. Die dunkel gefärbte Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen und nach Einschütten in Eiswasser 4mal mit insgesamt 300 ccm Äther extrahiert. Die mit Pottasche getrocknete Ätherlösung hinterliess nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum einen Rückstand, der durchzukristallisieren begann. Als das dem Material noch anhaftende Pyridin im Exsikkator mit Schwefelsäure entfernt war, wurde das 280 mg betragende gelbliche Kristallisat aus Aceton umkristallisiert. Schmelzpunkt der leicht gelblichen Kristalle 158-160°. Brucinolreaktion negativ. Zur Analyse wurde die Substanz 4 Stdn. über P₂O₅ bei 110°/12 mm getrocknet.

4.304 mg Substanz: 12.18 mg CO₂, 3.07 mg H₂O

2.953 mg Substanz: 0.256 ccm N₂ (26°, 743 mm)

C₁₉H₂₄N₂O Ber. C 76.99 H 7.98 N 9.67 %
 (296.40)

C₁₉H₂₆N₂O Ber. C 76.47 H 8.78 N 9.39 %
 (298.41)

Gef. C 77.23 H 8.16 N 9.45 %

Auf Grund des UV- und IR-Absorptionsspektrums und des Mischschmelzpunktes ist diese Base identisch mit einem Alkaloid vom Schmp. $160-161^{\circ}$, das ein einziges Mal in minimalster Ausbeute aus einer Geissosperminmutterlauge erhalten werden konnte.⁺⁾ Die Analyse letzterer Base dürfte auf Grund der hier ermittelten Analysendaten eindeutig die Summenformel zu $C_{19}H_{26}N_2O$ festlegen.

4.495 mg Substanz: 12.61 mg CO_2 , 3.43 mg H_2O
 2.157 mg Substanz: 0.183 ccm N_2 (27° , 760 mm)

$C_{19}H_{26}N_2O$	Ber.	C	76.47	H	8.78	N	9.39 %
(298.41)	Gef.	C	76.56	H	8.54	N	9.65 %

Die Base gibt, wie bereits erwähnt, mit konz. Salpetersäure keinerlei Farbreaktion und lässt sich, wie mehrere Acetylierungsversuche zeigten, in kein Acetylderivat überführen. In acetonischer Lösung mit Methyljodid am Rückfluss erhitzt, liefert sie ein Jodmethylat vom Zersetzungspunkt 264° .

Das in Äthanol aufgenommene UV-Spektrum der Base besitzt nur ein Maximum bei $214 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4.25$). Im IR-Spektrum ist die im Pereirin bei 1610 cm^{-1} liegende Absorptionsbande nach 1567 cm^{-1} verschoben. Keine Carbonylabsorption.

13) Zinkstaubdestillation des Diacetylpereirins.

Die Destillation wurde in einem schwer schmelzbaren Glasrohr (Supremaxglas) von 12 mm Innendurchmesser, das an einem Ende in ein U-Rohr ausmündete, ausgeführt. Das Supremaxrohr trägt kurz vor dem U-Rohransatz eine Einbuchtung, die mit einem Asbestpropfen abgeschlossen wurde. Das Rohr füllte man mit 10 g Zinkstaub, dann folgte eine Schicht von 25 g Zinkstaub, die vorher sorgfältig mit 1 g des reinen Diacetats verrieben worden war. Anschliessend kam eine 7 g schwere Zinkstaubschicht und als Abschluss ein Asbestpropfen. Die Destillation hat man mit einem elektrischen Ofen, bei Wasserstrahlpumpenvakuum mit Kapillare und Vorschalten einer Waschflasche, die mit 2n Salzsäure beschickt war, vorgenommen. Zuerst erhitzte man die Zinkstaubschicht auf $350-370^{\circ}$ und überliess das Ganze eine Stunde lang dieser Temperatur. Es ging hierbei ein hellgelbes Öl über. Jetzt liess man die Ofentemperatur kurze Zeit auf 450° ansteigen und erhielt dunkelbraune ölige Anteile. Die Destillate wurden in dem auf -80° gekühltem U-Rohr

^{+) Beim Alkalisieren einer Geissosperminmutterlauge (Petrolätherextrakt aus alter Aufarbeitung) mit 2n Natronlauge konnte ein einziges Mal durch Ausäthern ein Rückstand gewonnen werden, der beim Aufnehmen in wenig Aceton in der Kälte ein bräunliches Kristallisat lieferte. Durch Digerieren mit Aceton war es möglich die einmal auskristallisierte Base zuerst von den anhaftenden bräunlichen Schmierungen zu befreien und sodann umzulösen.}

aufgefangen. Insgesamt hat man 5 derartige Destillationen mit je 1 g Diacetat ausgeführt. Aus einem Ansatz wurden etwa 140 mg Destillat erhalten.

Die ätherische Lösung der vereinigten Destillate (a) (insgesamt 200 ccm Äther) wurde mit Eis vorgekühlt und 5mal mit je 20 ccm eiskalter 1n Salzsäure ausgeschüttelt. Dann hat man mit 25 ccm 2mal mit Äther zurückgeschüttelt.

Diese salzsaure Lösung (b), welche die basischen Anteile enthielt, war dunkel gefärbt und wurde mit Kalilauge unter Eiskühlung bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt und mit Äther ausgezogen. Der Äther wurde über eine Fraktionierkolonne entfernt und der braune ölige Rückstand wasserdampfdestilliert. Das 100 ccm betragende farblose Destillat hat man mit NaCl gesättigt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die farblose ätherische Lösung (c_1) wurde scharf mit KOH-Plätzchen getrocknet und jetzt mit abs. ätherischer Pikrinsäure versetzt bis keine Fällung mehr auftrat. Der gelbe Niederschlag wurde abgesaugt und solange aus Methanol umkristallisiert, bis ein Schmelzpunkt von 128-129° erreicht war. Der Mischschmelzpunkt mit reinem 3-Äthylpyridinpikrat liegt bei 128-130°, der Schmelzpunkt des synthetischen 3-Äthylpyridinpikrats³⁶⁾ ebenfalls bei 128-130°. Zur Analyse wurde die Substanz pulverisiert und 3 Stdn. bei 12 mm und 78° über P_2O_5 getrocknet.

4.650 mg Substanz: 7.87 mg CO_2 , 1.51 mg H_2O

4.382 mg Substanz: 0.625 ccm N_2 (25.5°, 761 mm)

$C_{13}H_{12}O_7N_4$	Ber.	C	46.41	H	3.60	N	16.67%
(336.10)	Gef.	C	46.19	H	3.63	N	16.33%

Der Rückstand des dunkelbraunen Öls der bei der 1. Wasserdampfdestillation verblieben war, wurde erneut einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Diesmal fing man 400 ccm Destillat auf, machte alkalisch und zog mit Äther aus. Nach scharfem Trocknen der Ätherlösung (c_2) fiel auf Zusatz von Pikrinsäure eine kleine Menge eines gelben flockigen Pikrates aus. Nach 4maligem Umkristallisieren aus Aceton wurden 10 mg eines orangefarbenen, in derben sternförmigen Nadeln kristallisierten Pikrats vom Zersetzungspunkt 225-226° erhalten. Zur Analyse wurde 5 Stdn. bei 12 mm und 110° über P_2O_5 getrocknet.

4.401 mg Substanz: 8.175 mg CO_2 , 1.542 mg H_2O

4.261 mg Substanz: 0.520 ccm N_2 (24°, 716 mm)

$C_{17}H_{16}O_8N_4$	Ber.	C	50.50	H	3.99	N	13.86%
(404.33)	Gef.	C	50.69	H	3.92	N	13.20%

Das im Kolben verbliebene zähe schwarze Öl, das sich nicht mit Wasser mischte, wurde 3mal ausgeäthert, die Ätherlösung (c_3) mit Pottasche getrocknet, abdestilliert und aus einem Kugelrohr bei 0.1 - 0.2 mm und 170° Glyzerinbadtemperatur ein gelbgrünlich fluoreszierendes Öl gewonnen. Dieses Destillat spülte man mit Methylenchlorid in ein neues Kugelrohr und destillierte es nochmals sehr sorgfältig. Bei 170-175° Glyzerinbadtemp./0.1-0.2 mm ging ein hellgelbes Destillat über. Dieses Produkt führte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther zu einheitlichen rechteckigen weissen Platten einer Base vom Schmelzpunkt 114-114.5°. Vor der Verbrennung wurde die Substanz pulverisiert und 6 Stdn. bei 12 mm und 78° über P_2O_5 getrocknet.

3.906 mg Substanz: 11.672 mg CO_2 , 2.949 mg H_2O

4.325 mg Substanz: 12.88 mg CO_2 , 3.34 mg H_2O

3.188 mg Substanz: 0.289 ccm N_2 (22°, 712 mm)

3.612 mg Substanz: 0.312 ccm N_2 (26.5°, 755 mm)

6.457 mg Substanz: 3.89 ccm n/50 Thiosulfat

$C_{19}H_{24}N_2$	Ber.	C 81.38	H 8.63	N 9.99	1 NCH_3 5.36%
(280.4)	Gef.	C 81.55, 81.27	H 8.39, 8.64	N 9.83, 9.78	NCH_3 3.02%

Molekulargewichtsbestimmung:

10.87 mg Base in 108.11 mg Campher Depression = 14.8°

5.00 mg Base in 47.37 mg Campher Depression = 15.4°

Ber. Mol. Gew. 280.4 Gef. 268.5 270.9

Diese sauerstofffreie Base zeigt den gleichen Kristallhabitus wie das eingesetzte Diacetat und gibt ebenfalls keine Farbreaktion mit konz. Salpetersäure. Eine kleine Menge der Substanz in 2 Tropfen Chloroform gelöst, färbte sich bei Zusatz eines Tropfens Tetranitromethan tiefbraun.

Die wässrige Lösung, die vorher 3mal ausgeäthert worden war, versetzte man mit Natronlauge und zog sie, weil hierbei eine Trübung auftrat, erneut 3mal mit Äther aus, trocknete die Ätherlösung (c_4) mit Pottasche, filtrierte und liess über Nacht mit Ätzkali stehen. Nach Zusatz von abs. ätherischer Pikrinsäure fiel ein dicker gelber Niederschlag aus. Er konnte durch Extraktion mit 150 ccm 96proz. Äthanol aus einer Hülse nach dem Erkalten kristallin in derben Nadeln erhalten werden. Zur Analyse wurde derselbe Vorgang wiederholt. Der Schmelzpunkt liegt bei 234-235° unter Zersetzung. Vor der Verbrennung wurde das Pikrat pulverisiert und 3 Stdn. bei 12 mm und 110° über P_2O_5 getrocknet.

4.286 mg Substanz: 7.95 mg CO₂, 1.65 mg H₂O
 4.474 mg Substanz: 0.588 ccm N₂ (25°, 758 mm)

C ₁₉ H ₂₄ N ₂ · 2 C ₆ H ₃ O ₇ N ₃ (626.6)	Ber.	C	50.41	H	4.09	N	15.17 %
	Gef.	C	50.62	H	4.31	N	15.01 %

Es handelt sich bei dieser Substanz, wie aus der Analyse hervorgeht, um das Dipikrat obiger C₁₉H₂₄N₂-Base.

Die ursprüngliche ätherische Lösung (a), welcher die basischen Anteile entzogen worden waren, hat man 3mal mit je 30 ccm 10proz. Natriumbicarbonatlösung gewaschen und mit je 20 ccm 2n Natronlauge ausgezogen um eventuell saure Anteile herauszuholen. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure — es trat hierbei keine Trübung auf — wurde ausgeäthert, getrocknet und abgedampft. Es verblieben jedoch nur Spuren eines stechend riechenden bräunlichen Öls, mit dem nichts anzufangen war.

Die hellgelbe ätherische Lösung (a), die nunmehr nur noch die Indolbasen enthielt, wurde mit je 30 ccm Wasser 4mal gewaschen und mit Pottasche getrocknet. Den Äther destillierte man über eine Kolonne ab und brachte den jetzt dunklen öligen Rückstand in ein kleines Kugelrohr. Nach 4maligem Destillieren bei 0.13 mm und 70-75° Glyzerinbadtemperatur wurde ein fast farbloses leicht gelbstichiges Öl erhalten, das sich an der Luft rasch braun färbte, stark nach Indolbasen roch und eine karminrote Ehrlich'sche Reaktion gab, die auf Zusatz von 1 Tropfen NaNO₂-Lösung blauviolett wurde. Es wurden 22 mg zur Analyse abgefüllt, da angenommen wurde, dass es sich um 3-Äthylindol handle.

5.021 mg Substanz: 15.11 mg CO₂, 3.48 mg H₂O
 4.020 mg Substanz: 0.300 ccm N₂ (25°, 757 mm)

C ₁₀ H ₁₁ N (145.09)	Ber.	C	82.71	H	7.64	N	9.65 %
	Gef.	C	82.13	H	7.76	N	8.57 %

Da die Analysenwerte nicht sehr befriedigten, wurde der Rest des Öls in wenig Petroläther (35-40°) aufgenommen und solange mit einer gesättigten benzolischen Pikrinsäurelösung versetzt, bis an der Eintropfstelle keine Rotfärbung mehr auftrat. Nach dem Einengen konnte durch Auskochen der entstandenen schwarzen Schmierer mit Petroläther unter ein paar Tropfen Benzolzusatz ein in feinen roten Nadelchen kristallisiertes Pikrat erhalten werden, das nach mehrmaligem Umkristallisieren einen Schmelzpunkt von 119-120° aufwies (3 mg). Da der Schmelzpunkt von 3-Äthylindolpikrat in der Literatur mit 121° angegeben ist, wurde mit obigem Pikrat und synthetischem 3-Äthylindolpikrat³⁷⁾ ein Mischschmelzpunkt ausgeführt, der jedoch eine Depression von 10° ergab. Auch eine

Stickstoffbestimmung, die mit dem Pikrat ausgeführt wurde, ergab einen um 1% zu geringen Wert.

Dieser Indolteil ist seinem ganzen Verhalten nach mit dem Indolteil, der bei der Zinkstaubdestillation des Geissospermins erhalten wurde, identisch.

Die Vorlage, welche mit 2n Salzsäure beschickt war, und im Exsikkator zur Trockne eingeeengt wurde, hinterliess keinerlei Rückstand.

14) Zinkstaubdestillation von Pereirin.

Die Destillation wurde in genau derselben Weise wie beim Diacetylpereirin (13) durchgeführt. Es kam jedoch nur ein Ansatz zur Durchführung, bei der 930 mg Pereirin eingesetzt waren.

Die ätherische Lösung des Destillats (a) wurde mit Eis vorgekühlt und 5mal mit je 5 ccm eiskalter 1n Salzsäure und anschliessend einmal mit 4 ccm Wasser ausgeschüttelt, wobei die vereinigten wässrigen Phasen ihrerseits 2mal mit Äther ausgezogen wurden.

Die salzsaure Lösung (b), welche die basischen Anteile enthielt, wurde mit Kalilauge alkalisiert und 3mal mit Äther extrahiert. Nach dem Entfernen des Äthers leitete man in den öligen braunen stark nach Pyridin riechenden Rückstand Wasserdampf ein, wobei 100 ccm Destillat in einer gut gekühlten Vorlage aufgefangen wurden. Das farblose Destillat sättigte man mit Kochsalz und schüttelte mit Äther erschöpfend aus. Die eingeengte ätherische Lösung (c_1) wurde mit KOH-Plätzchen getrocknet und solange mit einer abs. ätherischen Pikrinsäurelösung versetzt, bis keine Fällung mehr auftrat. Der gelbe Niederschlag wurde gesammelt und 3mal aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 128-130°. Im Mischschmelzpunkt mit dem Pikrat des synthetischen 3-Äthylpyridins (Schmp. 128-130°) trat keine Depression ein.

Lösung (c_2) ergab sich, als der zähe dunkle, teilweise feste aber sehr geringe Belag des Wasserdampfdestillationskolbens nach dem Alkalisieren mit Kalilauge, 3mal mit insgesamt 200 ml Petroläther (50-80°) ausgezogen wurde. Die eingeengte Lösung erbrachte im Eisschrank kein Kristallinat. Es wurde deshalb im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Die hinterlassene geringe Menge eines dunkelbraunen Öls unterzog man nach Überführung in ein Kugelrohr einer Destillation. Bei 12 mm/200-220° (Ölbad) gingen Spuren eines gelben Öles über, das in abs. Äther gelöst wurde. Auf Zusatz von abs. ätherischer Pikrinsäure fiel eine kleine Menge eines gelben amorphen Basenpikrats aus, das sich nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol/Aceton bei 261-262° zersetzte. Zur Analyse war die Substanzmenge nicht ausreichend. Sie war jedoch auf Grund des depressionslosen Mischschmelzpunktes mit dem Basenpikrat vom selben Schmp. aus der Zinkstaubdestillation des Geissospermins ¹⁰⁾ identisch.

Die ätherische Lösung (a), der die Basen entzogen waren und die demnach nur mehr die Neutralkörper und allenfalls sehr schwache Basen enthielt, hinterliess nach dem Abziehen des Äthers ein dunkelbraunes stark nach Indolbasen riechendes Öl, das eine karminrote Ehrlich'sche Reaktion gab. In das Öl wurde Wasserdampf eingeleitet und in einer gekühlten Vorlage 500 ccm Destillat aufgefangen. Das mit Kochsalz gesättigte Destillat, welches stark nach Indolbasen roch, extrahierte man mit Äther (d_1). Die mit Pottasche getrocknete Ätherlösung wurde über eine Kolonne eingedampft und der gering verbliebene Rückstand in ein Kugelrohr gespült. Bei 0.1-0.2 mm/75-80° (Glyzerinbad) destillierte ein fast farbloses Öl über. Man hat in wenig Petroläther (Sdp. < 40°) aufgenommen und solange mit einer benzolischen Pikrinsäurelösung versetzt, bis sich gerade kein Niederschlag mehr bildete. Die dunkelroten Kristalle wurden abgenutscht und 3mal aus Benzol-Petroläther umgelöst.

Das Pikrat begann bei 119° zu schmelzen und war bei 150° durchgeschmolzen. Ein Gemisch aus 30% reinem Skatolpikrat und 70% β -Äthylindolpikrat begann bei 121° zu schmelzen und war bei 147.5° durchgeschmolzen. Der "Mischschmelzpunkt" von diesem Gemisch mit obigem Pikrat lag bei 119-141°. Das Präparat dürfte dem Pikratgemisch, wie es sowohl bei der Dehydrierung von C-Dihydrotoxinferin I von H. WIELAND und B. WITKOP³⁸⁾, als auch von C-Curarin-I-Norbase von H. SCHMID, E. EBNÖTHER und P. KARRER³²⁾ erhalten wurde, entsprechen.

Zur Analyse reichte die Menge nicht aus.

Ätherlösung (d_2) ergab sich, als die trübe bräunliche Lösung des Wasserdampfdestillationskolbens mit Äther ausgeschüttelt wurde. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels hat man den bräunlichen Rückstand, der nicht nach Indolbasen roch, in ein Kugelrohr gespült. Bei 0.02 mm / 160° (Glyzerinbad) destillierte ein Tröpfchen eines orangefarbenen Öls über.

Eine Probe dieser Substanz gab nach Lösen in konz. Schwefelsäure bei Zusatz eines Tropfens konz. Salpetersäure eine stark grüne Färbung, die nach schwarz umschlug.

Die geringe Substanzmenge gestattete lediglich eine Überführung ins Pikrat (Petrolätherlösung + benzolische Pikrinsäure), wobei ein fester schmieriger Niederschlag anfiel. Letzterer konnte in Anbetracht der geringen Menge durch Umkristallisieren oder Umlösen nicht aufgearbeitet werden.

15) Kalischmelze von Diacetylpereirin.

1 g Diacetylpereirin wurde mit 8 g Ätzkali unter fortwährendem Rühren 1 Std. auf 330° erhitzt. Nach dem Abkühlen hat man die geschmolzene Masse in Wasser gelöst und diese Lösung erschöpfend mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung, die die

basischen und neutralen Bestandteile enthielt, wurde mit Wasser gewaschen und 8mal mit 2n Salzsäure ausgezogen.

- a) **Basische Bestandteile:** Die Salzsäureauszüge wurden mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Die getrocknete Ätherlösung hinterliess 12 mg eines dunkelbraunen zähen Öls. Nach erneuter Aufnahme in Äther wurde an Al_2O_3 (Merck) chromatographiert. Das Äthereluat wurde mit abs. ätherischer Pikrinsäure versetzt und das ausgefallene amorphe Pikrat abgesaugt. Durch Umlösen kein Kristallinat.
- b) **Neutralteil:** Die mit Salzsäure extrahierte Ätherlösung wurde mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der 10 mg betragende Rückstand wurde vorsichtig mit Petroläther ausgekocht und die Lösung filtriert. Aus dem Petrolätherfiltrat kristallisierten 3.8 mg eines weissen stark indolartig riechenden Produkts vom Schmp. $49.5-50.5^\circ$. Der Schmelzpunkt von authentischem Indol lag bei $49.5-50^\circ$. Der Mischschmelzpunkt beider Substanzen lag ebenfalls bei $49.5-50^\circ$. Auch die von beiden Produkten aufgenommenen IR-Spektren waren identisch.
- c) **Saure Bestandteile:** Die basische Primärlösung der Kalischmelze wurde unter Kühlen mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Saure Bestandteile wurden der Ätherlösung durch 2n Natronlauge entzogen und nach dem Ansäuern der wässrigen Fraktion wiederum in Äther aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterliess einen schwarzbraunen amorphen Rückstand (150 mg), der bei 170° (Glycerinbad) 0.1 mm sublimiert wurde. Es schieden sich zwar am Kühlfinger Spuren eines gelblichen Körpers ab, doch der beobachtete Druckabfall (auftretende Zersetzung) gab Veranlassung die Sublimation abubrechen. Die chromatographische Reinigung über Al_2O_3 (Woelm, sauer), lieferte zwar ein etwas helleres aber immer noch stark verunreinigtes Produkt. Das aufgenommene UV-Spektrum besitzt 2 Maxima bei 217.5 μ und 306 μ und ein Minimum bei 270 μ .

16) Selendehydrierungen von Diacetylpereirin und Pereirin.

a) 1. Umsetzung:

1 g Pereirindiacetat wurde innig mit 750 mg metallischem Selen in der Achatreibschale verrieben und das Gemisch 5 Minuten in einem Metallbad auf 300°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gepulvert, mit Sand gemischt und im Extraktionsapparat nach Soxhlet 14 Stdn. mit Äther extrahiert. Von dem in Äther schwerlöslichen, kristallinen, weissen Randbelag wurde abdekantiert und die ätherische Lösung 3mal mit insgesamt 80 ccm 1n Salzsäure ausgezogen (1).

Nach Zurückschütteln der salzsauren Lösung mit Äther wurde nach Filtration mit 2n Natronlauge alkalisiert und mit insgesamt 200 ccm Äther 3mal ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Pottasche verblieben 516 mg eines gelben öligen Ätherrückstandes, der in Methanol aufgenommen, Kristalle lieferte, die bei 175° sinterten und bei 180°C durchgeschmolzen waren. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton wurde der Schmelzpunkt des Diacetates erreicht.

Die verbliebene ätherische Lösung (2) wurde mit Natriumbicarbonat neutral gewaschen und nach dem Trocknen mit Pottasche eingedampft. Es verblieben nur Spuren eines gelblichen Rückstandes, der mengenmässig nicht zu verwerten war.

Den in Äther schwerlöslichen kristallinen weissen Randbelag (3) kristallisierte man aus Aceton um. Weisse Platten vom Schmp. des Diacetylpereirins.

b) 2. Umsetzung:

Nachdem beim 1. Versuch erhebliche Mengen des Ausgangsmaterials unverändert vorgefunden worden waren, erhöhte man die Versuchstemperatur und wandelte die Aufarbeitung etwas ab.

1 g Pereirindiacetat wurde innig mit 750 mg metallischem Selen verrieben und das Gemisch ziemlich schnell in einem Metallbad auf 350°C erhitzt und hierbei 5 Minuten belassen. Nach einer Ätherextraktion wurde der dunkelbraune Eindampfrückstand in ein Molekularkölbchen gespült und der Hochvakuumdestillation unterzogen.

Bei 195-215° (Badtemp.)/0.005 mm destillierte eine gelbliche Flüssigkeit (665 mg) über, die im kälteren Teil sofort kristallin erstarrte.

Nach 2maligem Umkristallisieren aus Aceton wurde reines Diacetylpereirin erhalten, während die zweite und dritte Kristallfraktion stark verunreinigtes Produkt lieferte. Der Eindampfrückstand sowohl dieser Mutterlauge als auch der bei der ersten Umsetzung unter (1) erhaltenen Mutterlauge, insgesamt 1.18 g, wurde an 22.5 g Al₂O₃ (Merck) in benzolischer Lösung aufgebracht. Das Filtrat wurde in Fraktionen von 50 ccm, die man im Vakuum eindampfte, aufgefangen. (S. Tab. S. 41)

Versuche, das gelbe Öl zur Kristallisation zu bringen, schlugen fehl. Umsetzungsreaktionen, wie Methylierung und Acetylierung, führten ebenfalls nicht zum Erfolg. Bei der Fällung mit Pikrinsäure wurden amorphe Niederschläge erhalten, die beim Abnutschen zähschmierige Rückstände ergaben.

Auch eine weitere Reinigung an der Chromatographiersäule — es fand jetzt abs. Petroläther (35-60°) als Eluierungsflüssigkeit Verwendung — führte nicht zum Erfolg.

Lösungsmittel	Fraktion	Bemerkungen
abs. Benzol	1	---
" "	2	80 mg gelbes Öl
" "	3	450 mg " "
" "	4	380 mg " "
" "	5	10 mg " "
" " + 1% Meth.	6	5 mg " "
" " + 2% Meth.	7	1 mg " "
abs. Methanol	8	55 mg braune Schmier
Sa.: 981 mg		

c) 3. Umsetzung:

1 g Pereirindiacetat wurde mit 1 g grauem Selen vermischt und in einem 10 ccm Kölbchen in ein auf 250° vorgeheiztes Metallbad gestellt und innerhalb einer $\frac{1}{4}$ Stunde auf 300° aufgeheizt. Die Reaktion trat unter Aufschäumen und Destillation eines roten Öls in den Kolbenhals ein. Nachdem noch eine weitere $\frac{1}{4}$ Stunde auf 318° erhitzt worden war, wurde aus dem Bad genommen und erkalten gelassen. In einem Mörser wurde das Kölbchen samt Inhalt gut zerstoßen und mit Seesand verrieben. Der Inhalt in der Reibschale wurde nun mit Äther 10 Stdn. im Heissextraktor ausgezogen.

Der ungefähr 150 ccm betragende, rötlichbraune Extrakt wurde nun mit je 20 ccm 2n Salzsäure 6mal ausgeschüttelt. Dabei fielen ansehnliche Mengen Selen in Flocken an. Den Salzsäureauszug machte man mit konzentrierter Natronlauge unter Eiskühlung alkalisch und zog mit je 50 ccm Äther in 4 Portionen aus. Die Ätherlösung wurde nach Trocknen über Pottasche eingedampft. Dabei verblieb ein 440 mg bräunlich blasiger nach Selenwasserstoff riechender Rückstand, der zur Chromatographie in abs. Benzol gelöst und an 20 g Al_2O_3 (Merck) absorbiert wurde.

Lösungsmittel	Fraktion	Bemerkungen
50 ccm Benzol	1	390 mg gelbb. Öl, nach Selenwasserstoff riechend, ohne Se-Ausscheidung
50 ccm Benzol	2	30 mg gelbes Öl
50 ccm Benzol- $CHCl_3$ (1 : 1)	3	5 mg grüngelbes Öl
50 ccm " "	4	6 mg brauner Rückstand
50 ccm $CHCl_3$	5	5 mg dunkelbrauner Rückstand

Die Rückstände der 1. und 2. Chromatogrammfractionen wurden in ein Molekular-kölbchen gespült und einer Hochvakuumdestillation unterworfen. Bei 185-190° (Ölbadtemp.)/0.015 mm destillierte die Hauptmenge eines orangefarbenen Öles über, das zur Reinigung ein zweites Mal destilliert wurde. Bei 180°/0.015 mm konnte so ein hellgelbes Öl erhalten werden. Versuche, das durch mehrere Arbeitsgänge stark gereinigte Produkt zur Kristallisation zu bringen, schlugen fehl. Acetylierung und die Darstellung von Salzen blieben ohne Erfolg. Bei der Umsetzung mit Pikrinsäure wurden lediglich amorphe Niederschläge erhalten, die nicht in kristalline Form zu bringen waren. Das aufgenommene UV-Spektrum des gelben Öles besitzt zwei stark ausgeprägte Maxima bei 210 mμ und 252.5 mμ und zwei kleinere Maxima bei 230 mμ bzw. 290 mμ. Die Minima liegen bei 225, 242.5 und 277.5 mμ.

Bei der Hochvakuumdestillation von Fraktion 3 sublimierte bei 180°/0.01 mm rotes und graues Selen in die kälteren Teile des Kölbchenhalses.

Die Ätherlösung, welche die schwächer basischen Anteile enthielt, wurde zur Trockne eingedampft. Den 230 mg gelblich-braunen blasigen Rückstand nahm man in wenig abs. Benzol auf und chromatographierte an 10 g Al₂O₃.

Lösungsmittel	Fraktion	Bemerkungen
50 ccm Benzol	1	130 mg gelbbraunes Öl, Se-Aus-scheidung
50 " "	2	43 mg gelbes Öl, Selenwasser-stoffgeruch
50 " "	3	5 mg gelbes Öl, starke Se-Ausschdg.

Die Eluationsrückstände der 1. und 2. Fraktion lieferten bei der Hochvakuumdestillation bei 120°/0.015 mm ein rötliches Öl, das auch bei weiteren Destillationen den Selenwasserstoffgeruch nicht verlor und immer wieder Selen ausschied.

d) 4. Umsetzung:

1 g durch Verseifung mit 2n Schwefelsäure aus Diacetylpereirin gewonnenes Pereirin wurde, wie bei Umsetzung 1 und 2, mit 750 mg grauem Selen vermischt und in einem 10 ccm Kölbchen im Metallbad ziemlich schnell auf 300° erhitzt. Nach 5 Minuten wurde aus dem Bad genommen und erkalten gelassen. In einem Mörser wurde das Kölbchen samt Inhalt zerstossen und mit Seesand verrieben. Den Inhalt der Reibschale extrahierte man mit Äther (10 Stdn.) und befreite den erhaltenen Extrakt vom Lösungsmittel. Als Rückstand blieben 700 mg eines braun-

schwarzen Öls, das stark nach Selenwasserstoff roch. Es gab keine Rotfärbung mit Ehrlich's-Reagens.

Es wurde in 20 ccm Chloroform aufgenommen und mit je 10 ccm 2n Salzsäure 10mal ausgeschüttelt. Den salzsauren Auszug machte man mit konz. Natronlauge unter Eiskühlung alkalisch und zog mit je 20 ccm Chloroform 4mal aus. Die Chloroformlösung wurde nach Trocknen über Pottasche eingedampft: Rückstand 160 mg (a).

Die Chloroformlösung, welche die schwächer basischen Anteile enthielt, wurde nach Waschen mit 10proz. Natriumbicarbonatlösung zur Trockne eingedampft und der 536 mg schwere braunschwarze nach Selenwasserstoff riechende Rückstand in wenig Benzol gelöst und an 13 g Al_2O_3 (Merck) absorbiert.

Lösungsmittel			Fraktion	Bemerkungen		
50 ccm Benzol			1	270 mg	braunschw. Öl, Se-Ausscheidung Selenwasserstoffgeruch	
50	"	"	2	110 mg	"	"
50	"	"	3	80 mg	"	"
50	"	"	4	50 mg	"	"

Obwohl die aus der Säule aufgefangenen Fraktionen mit hellgelber Farbe durchgelaufen waren, hinterliessen sie nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum unter Selenausscheidung braunschwarze nach Selenwasserstoff riechende Rückstände.

Nochmalige Chromatographie der wiederum vereinigten Fraktionen ergab die Wiederholung obigen Vorgangs, so dass dieser Anteil aus der Selendehydrierung verworfen wurde.

Da Rückstand (a) dem Geruch nach die Anwesenheit eines Pyridinkörpers verriet, wurde mit Wasserdampf destilliert. Das 100 ccm betragende farblose Destillat hat man mit Kochsalz gesättigt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach scharfer Trocknung mit Ätzkaliplättchen wurde solange mit abs. ätherischer Pikrinsäure versetzt, bis keine Fällung mehr auftrat. Die gelbe Pikratfällung wurde abgesaugt und ergab nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol einen Schmp. von 128-130°.

Der Mischschmelzpunkt mit synthetischem 3-Äthylpyridinpikrat zeigte keine Depression.

Die nicht mit Wasserdampf übergegangenen Basenanteile wurden nach dem Alkalisieren mit Äther ausgeschüttelt und der 120 mg betragende braunschwarze Verdampfungsrückstand mit Benzol an 5 g Al_2O_3 (Merck) chromatographiert.

Die hellgelben Eluate hinterliessen nach Entfernung des Lösungsmittels wie oben braunschwarze nach Selenwasserstoff riechende Rückstände, die, weil selenhaltig, verworfen wurden.

Literatur-Verzeichnis

- 1) B. Goos, Pharmaz. Zentralbl. 1839, 610
- 2) Pietro-Peretti, Journ.Chim.Med. (3) 1, 304 (1845)
- 3) O. Hesse, Ber.dtsch.chem.Ges. 10, 2162 (1877),
Liebigs Ann.Chem. 202, 141 (1880),
Liebigs Ann.Chem. 277, 300 (1893),
Liebigs Ann.Chem. 284, 195 (1895).
- 4) A. Bertho u. G.v. Schuckmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 64, 2278 (1931).
- 5) A. Bertho u. F. Moog, Liebigs Ann.Chem. 509, 241 (1934).
- 6) A. Bertho u. H.F. Sarx, Liebigs Ann.Chem. 556, 22 (1944).
- 7) K. Wiesner, W. Rideout u. J.A. Manson, Experientia (Basel) 9, 369 (1953).
- 8) A. Bertho, M. Koll u. M.J. Ferosie, Ber.dtsch.chem.Ges. 91, 2581 (1958).
- 9) Diplomarbeit J. Ferosie, Universität München 1957.
- 10) Diplomarbeit M. Koll, Universität München 1956.
- 11) E. Czerniewski, Quebracho- und Pereiro-Alkaloide,
Dissert. Dorpat 1882.
- 12) Raymond-Hamet, C.R.Séances Soc.Biol.Filiales Associees 114, 1309 (1933).
- 13) H. Rapaport, Th.P. Onak, N.A. Hughes u. M. G. Reinecke,
J.Amer.chem.Soc. 80, 1601 (1958).
- 14) L.O. Bejar, R. Goutarel, M.-M. Janot u. A. Le Hir,
C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 244, 2066 (1957).
- 15) N.A. Hughes u. H. Rapaport, J.Amer.chem.Soc. 80, 1604 (1958).
- 16) M. Freund u. C. Fauvet, Ber.dtsch.chem.Ges. 26, 1084 (1893).
Liebigs Ann.Chem. 282, 247 (1894).
- 17) M.S.C. Flett, J.chem.Soc. (London) 1951, 962.
- 18) A.L. Anet, R. Robinson u. E. Schlittler, J.chem.Soc. (London) 1954, 1246.
- 19) A.L. Anet u. R. Robinson, J.chem.Soc. (London) 1955, 2253.
- 20) B. Witkop, J.Amer.chem.Soc. 71, 2559 (1949).
- 21) Henry, Kirby u. Shaw, J.chem.Soc. (London) 1945, 524.
- 22) P. Karrer, H. Schmid et al Helv.chim.Acta 37, 555 (1954).
- 23) V. Prelog u. Szpilfogel, Helv.chim.Acta 28, 1671 (1945).
- 24) F.E. Bader, E. Schlittler u. H. Schwarz, Helv.chim.Acta 36, 1257 (1953).
- 25) A. Bertho, Privatmitteilung.
- 26) B. Witkop, J.Amer.chem.Soc. 79, 3193 (1957).
- 27) R.B. Woodward, N.L. Wendler u. F.J. Brutschy, J.Amer.chem.Soc. 67, 1425
(1945).
- 28) P. Karrer u. H. Schmid, Angew.Chem. 67, 361 (1955).
- 29) P. Karrer Bulletin de la Société chimique de France Jan. 1958, 99.
- 30) W.v. Philipsborn, H. Meyer, H. Schmid u. P. Karrer, Helv.chim.Acta 41,
1257 (1958).

P. Karrer, H. Schmid, K. Bernauer, F. Berlage u. W.v. Philipsborn,
Angew.Chem. 70, 644 (1958).

- 31) G.L. Poos, G.E. Arth, R.E. Beyler u. L.H. Sarett, J.Amer.chem.Soc.
75, 422 (1953).
- 32) H. Schmid, A. Ebnöther u. P. Karrer, Helv.chim.Acta 33, 1491 (1950).
- 33) R.B. Woodward, Nature (London) 162, 155 (1948).
- 34) D. Stauffacher, A. Hofmann u. E. Seebeck, Helv.chim.Acta 40, 508 (1957).
- 35) A. Stoll, A. Hofmann u. R. Brunner, Helv.chim.Acta 38, 270 (1955).
- 36) H.O. Burrus u. G. Powell, J.Amer.chem.Soc. 67, 1469 (1945).
H.G. Kolloff u. J.H. Hunter, J.Amer.chem.Soc. 63, 490 (1941).
T.I. Fand u. C.F. Lutomski, J.Amer.chem.Soc. 71, 2931 (1949).
- 37) E. Fischer, Liebigs Ann.Chem. 236, 126 (1886).
- 38) H. Wieland, B. Witkop u. K. Bähr, Liebigs Ann.Chem. 558, 144 (1947).

Lebenslauf

Ich wurde am 20. Dezember 1927 in München als Sohn des Oberpostsekretärs Max Koll geboren. Besuchte vom Mai 1934 bis Mai 1939 die Volksschule und anschliessend bis 1944 das Ludwigs-Gymnasium in München.

Im Januar 1944 wurde ich als Luftwaffenhelfer und nachfolgend zum Arbeitsdienst eingezogen. Anschliessend erfolgte die Einberufung zur Wehrmacht. Ende Juli 1945 aus der Kriegsgefangenschaft entlassen, legte ich im Juni 1948 mein Abitur ab.

Meine Immatrikulation erfolgte im Sommersemester 1949 an der Universität München. 1951 begann ich das Chemiestudium mit dem anorganischen Grundpraktikum. 1953 legte ich die Vordiplomprüfung und 1955 die Diplomprüfung ab. Seit dieser Zeit bis April 1958 war ich mit der Ausführung der Diplom- und Promotionsarbeit beschäftigt.

